UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951 — N° 120

DE LA PODOPHYLLE

SES APPLICATIONS DERMATOLOGIQUES

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1951

PAR

Marcel PARANT

MEMBRES DU JURY ... MM. NANTA, *Président.*
TAPIE, VINCENT, GADRAT — *Assesseurs*
BAZEX, *Suppléant.*

BLAGNAC
IMPRIMERIE FLORÈS

1951

DE LA PODOPHYLLE

SES APPLICATIONS DERMATOLOGIQUES

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951 N° 120

DE LA PODOPHYLLE

SES APPLICATIONS DERMATOLOGIQUES

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1951

PAR

Marcel PARANT

MEMBRES DU JURY ... MM. NANTA, *Président.*
TAPIE
VINCENT
GADRAT
} *Assesseurs*
BAZEX, *Suppléant.*

BLAGNAC
IMPRIMERIE FLORÈS

1951

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	MM.	LEFEBVRE.
Assesseur		BRUSTIER.
Doyens honoraires		GORSE, CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL.	MM. MÉRIEL.	MM. RIBAUT.
LAFFORGUE.	VALLOIS.	SERR.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM.	RISER.
Clinique médicale		TAPIE, N...
Clinique obstétricale		GUILHEM.
Physiologie		SOULA.
Clinique chirurgicale et du cancer		DUCUING.
Physique biologique et médicale		BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		NANTA.
Chimie et Toxicologie		BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologique		LEFEBVRE.
Anatomie		LAZORTHES.
Histoire naturelle		DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL (R.).
Pharmacie		CAUJOLLE.
Pathol. interne et clinique des maladies de la tuberculose		MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale		ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires		FABRE (P.).
Matière médicale		VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		MÉRIEL.
Anatomie pathologique		FABRE (J.).
Clinique oto-rhino-laryngologique et chirurgie		CALVET.
Clinique ophtalmologique		CALMETTES.
Chimie biologique		VALDIGUIÉ.
Médecine légale et du travail		PLANQUES.
Histologie et embryologie		BROUSSY.
Médecine sociale		BOUNHOURE.
Thérapeutique		GADRAT.
Pathologie chirurgicale		GRIMOUD.
Odonto-Stomatologie		CADENAT.
Professeur à titre personnel		BAISSET.
Chimie pharmaceutique		BLANC (ch. de f.).

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Anatomie	M.	COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	MM.	POULHÈS.
Histologie		BIMES.
Sciences naturelles		BOUISSET.
Bactériologie	Mme	ENJALBERT.
Chimie biologique	MM.	POLONOVSKI.
Physique médicale		AUVERNAT.
Pharmacie		COUTURIER.
Botanique	Mme	DULUCQ-MATHOU.

AGRÉGÉS

	MM. DARNAUD, GÉRAUD,	MM. RIEUNAU.
Médecine...	DARDENNE, LAPORTE, Chirurgie...	DIEULAFÉ.
	BAUDOT.	DAMBRIN (P.).
Ophtalmologie		DEODATI.
Physique médicale		MARQUÉS.
Obstétrique		PONTONNIER.
O. R. L.		CLAUX.
Urologie		LHEZ.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM.	GUILHEM.
Chimie pathologique		VALDIGUIÉ.
Chimie biologique		DOUSTE-BLAZY.
Chimie minérale		BLANC.
Physique pharmaceutique		AUVERGNAT.
Dermatologie et syphiligraphie		BAZEX.
Législation pharmaceutique		BOUISSET.
Tuberculose		MOREL.
Chirurgie pulmonaire		DAMBRIN (P.).
Parasitologie		BAUDOT.
Cryptogamie	Mme	DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	MM.	BLANC.
Hydrologie et Géologie		ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale		THOMAS.
Pharmacodynamie médecine		BAISSET.
Pharmacodynamie pharmacie		CAUJOLLE.
Hygiène		LAPORTE.
Urologie		LHEZ.
Ophtalmologie		DEODATI.
Neuro-Chirurgie		LAZORTHES.
Mycologie		MORQUER.
Psychiatrie		GAYRAL.
Physiologie		LAPORTE (Y.).
Histologie		PLANEL.
Secrétaire de la Faculté		ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MES ANCETRES

LES DOCTEURS ACHILLE FOVILLE
Mon trisaïeul.

VICTOR PARANT
Mon grand-père.

A MON PERE
LE DOCTEUR VICTOR PARANT

A MA MERE

A MON FRERE
LE DOCTEUR ROGER PARANT

AUX MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. NANTA

PROFESSEUR DE LA CLINIQUE

DES MALADIES CUTANÉES ET SYPHILITIQUES

Qui nous fait le grand honneur de nous compter parmi ses élèves.

Dans des heures difficiles, il nous a donné le réconfort de son encouragement.

En témoignage de notre respectueuse gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur J. TAPIE

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

MÉDECIN DES HOPITAUX

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Nous ne pouvons oublier les premières leçons cliniques qu'il nous a données, l'accueil reçu dans son service au début de notre externat et de notre internat.

Nous sommes heureux de lui témoigner notre sincère admiration.

Monsieur le Professeur D. VINCENT

PROFESSEUR DE MATIÈRE MÉDICALE

Il nous a permis, pendant plusieurs années, d'avoir la fierté d'être son assistant.

Notre gratitude n'a d'égale que l'extrême bienveillance qu'il nous a montrée. Nous lui redisons notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur J. GADRAT

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE

MÉDECIN DES HOPITAUX

A maintes reprises il nous a montré l'intérêt qu'il nous portait. Il nous donne chaque jour son enseignement, fruit de sa grande culture médicale.

Nous l'assurons de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur A. BAZEX

CHARGÉ DE COURS A LA FACULTÉ

MÉDECIN DERMATO-VÉNÉRÉOLOGUE DES HOPITAUX

Nous trouvons quotidiennement, en lui, un guide sûr. Nous sommes fier des nombreuses marques de sympathie qu'il nous a données. Nous voulons lui témoigner notre déférente reconnaissance.

A MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX

A MES CHEFS DE CONFERENCE D'EXTERNAT
ET D'INTERNAT

A MES CAMARADES D'INTERNAT

INTRODUCTION

C'est une curieuse histoire que celle du podophyllin, produit résineux extractif du rhizome de la podophylle peltée, plante indigène de l'Amérique du Nord. Bien avant la conquête, les Indiens avaient su en apprécier les propriétés purgatives. Le podophyllin obtint droit de cité, en 1820, dans la pharmacopée américaine, sous le nom de « calomel végétal ». Dès lors, il connut une grande vogue, dans les pays Anglo-Saxons.

Introduit en France par TROUSSEAU, il le prescrivait associé à l'extrait et à la poudre de belladone, à la jusquiame, à la crème de tartre. La résine de podophylle est inscrite au Codex, en 1872.

Puis, devant le nombre toujours croissant de drogues laxatives rivales, la résine tombe peu à peu dans l'oubli.

Au moment où la pharmacopée américaine rayait le podophyllin de la liste officielle des cathartiques, un chirurgien de New-Orléans eut l'idée de l'appliquer en topique sur les végétations vénériennes. Nous ignorons quelle constatation fut à l'origine de cet essai thérapeutique. Quoi qu'il en soit, le résultat fut pour le moins surprenant : une application suffit, en général, à faire totalement disparaître les papillomes. Les circonstances découlant de l'état de guerre aux Etats-Unis devaient donner deux ans plus tard à KAPLAN l'occasion de confirmer sur les troupes stationnées dans les camps, à l'aide de statistiques imposantes, le bien-fondé de sa première publication.

Dès lors, la carrière du podophyllin devait prendre un essor considérable.

Des études histologiques furent entreprises, cherchant à élucider le mode d'action de la drogue. Un rapprochement fut fait avec l'effet cytologique de la colchicine, rejoignant ainsi les travaux de DUSTIN et de son école.

Les essais du podophyllin furent étendus aux tumeurs bénignes et aux dermatoses les plus diverses en apparence.

La similitude d'action avec la colchicine devait permettre d'entreprendre l'étude des effets du podophyllin sur le cancer.

De là, les recherches prirent deux directions différentes. Sous l'impulsion de SULLIVAN, le podophyllin et son principe actif, la podophyllotoxine, étaient appliqués aux cancers cutanés.

Plusieurs équipes de chercheurs poursuivaient, par ailleurs, l'isolement de composants actifs sur les tumeurs transplantables des animaux. Dans la chimiothérapie du cancer expérimental, la podophyllotoxine et les peltatines prennent, à l'heure actuelle, la première place.

Avec un recul de quelques années, il nous a semblé que le moment opportun était venu de tenter de faire le point. Des publications, nombreuses et éparses, une classification des indications thérapeutiques du podophyllin pouvait être tentée.

*
**

Si ce travail a, pour moi, été possible, je le dois aux notions de pathologie médicale que m'ont dispensé mes maîtres des Hôpitaux et de la Faculté et, en particulier, M. le Professeur J. TAPIE, mon premier maître.

Nous avions, par ailleurs, à la clinique des maladies cutanées où, depuis longtemps, M. le Professeur NANTA a bien voulu m'accueillir comme son élève, la possibilité de nous initier, grâce à son enseignement et à celui de M. le Professeur GADRAT, aux aspects si divers de la Dermatologie. M. le Professeur VINCENT, en m'acceptant, pendant plusieurs années, comme son assistant, a

bien voulu me faire part de son savoir en Matière Médicale et en Chimie Biologique.

Ce travail n'a pu être mené à bien que grâce à l'aide bibliographique que nous a donnée si aimablement notre maître, le Docteur Bazex. Chaque jour, avec lui et nos camarades du service, nous avons pu poursuivre les applications cliniques du podophyllin, en discuter les résultats, en préciser les effets cytologiques.

C'est le fruit de ces enseignements et de ces collaborations que le présent sujet de thèse.

PLAN

LA PODOPHYLLE :

Origine. — Description.

LE PODOPHYLLIN :

Préparation. — Analyse.

ACTION PHARMACOLOGIQUE DU PODOPHYLLIN.

EFFETS CYTOLOGIQUES DU PODOPHYLLIN :

— Comparaison avec ceux de la Colchicine.
— Mécanisme physio-pathologique.
— Recherches expérimentales et cliniques antérieures.
— Travaux personnels.
— Action cytologique des divers constituants du podophyllin.

DERMATOSES PROFESSIONNELLES ET INCIDENTS THERAPEUTIQUES PROVOQUES PAR LE PODOPHYLLIN.

ACTION DU PODOPHYLLIN SUR LES TUMEURS BENIGNES :

Végétations vénériennes, verrues vulgaires.
Molluscum contagiosum, etc...

ACTION DU PODOPHYLLIN SUR LES TUMEURS MALIGNES :

Relation avec les travaux sur la Colchicine.
Travaux expérimentaux et cliniques sur les états pré-cancéreux et le cancer.

ACTION DU PODOPHYLLIN DANS L'ECZEMA :

Bases théoriques et applications cliniques.

INDICATIONS DIVERSES DU PODOPHYLLIN.

CONCLUSIONS.

CHAPITRE PREMIER

LA PODOPHYLLE

Podophyllum peltatum LINNAEUS est une plante exotique de la famille des Berberidacées. Il croît, à l'état sauvage, dans les lieux humides et ombragés de la côte orientale de l'Amérique du Nord; sa zone de répartition géographique s'étend de la baie d'Hudson à la Floride et de l'Ontario au Texas. C'est une plante de vingt à trente centimètres de haut, dont la tige porte deux grandes feuilles, d'un beau vert, entre lesquelles se montre une fleur blanche terminale. Au mois de Mai, la fleur a donné naissance à une baie jaune, comestible, légèrement acide. Elle est communément nommée Pomme de Mai (May Apple).

C'est une plante de sous-bois, qui s'accomode d'un climat humide et tempéré. On la cultive aussi au Japon et son acclimatation a été tentée avec succès en Irlande.

Très caractéristique par son port, la tige aérienne, de vingt-cinq centimètres de hauteur en moyenne, est lisse, simple, droite, striée. A son sommet, elle se divise en deux pétioles, portant chacune une grande et belle feuille mince, verte en dessus, très lisse, peltée; elle est divisée en cinq ou six lobes profonds, irrégulièrement échancrés, marqués d'autant de nervures principales qu'il y a de lobes.

L'axe se termine, au bout d'une courte hampe, par une seule

fleur d'un blanc cireux, portée par un pédoncule court, un peu recourbé, placé entre les deux pétioles.

Le *fruit*, qui est une baie, est jaunâtre; il a la forme d'un petit citron, couronné par le stigmate; il contient de nombreuses graines arrondies. Il reçoit, communément, diverses appellations : hog-apple, raccon-berry, wild-lemon, mandrake.

*
**

La portion de la plante utilisée en médecine est la tige souterraine, ou *rhizome*. A l'état frais, le rhizome est représenté par des cordons de la grosseur d'une plume d'oie; tous les quatre à huit centimètres, on note un renflement bordé de stries annulaires; de sa partie inférieure partent de nombreuses racines adventives, grêles, à ramifications lâches, de couleur jaune pâle; sa partie supérieure donne naissance à un ou plusieurs bourgeons dont le plus âgé devient le rameau aérien. Chaque nodosité représente la pousse annuelle.

Le rhizome frais est brun rougeâtre à la surface, sa cassure est blanche; il possède une odeur peu agréable; sa saveur est amère au début, puis devient rapidement âcre et nauséeuse.

Déterré à tort en Août, le rhizome devrait être récolté en automne ou en Mars (Héraud). C'est à cette époque qu'il serait le plus riche en principes actifs. Après lavage, il est mondé de ses radicelles, puis desséché à l'air et au soleil.

*
**

Le rhizome de podophylle arrive en Europe sous la forme de fragments cylindriques aplatis, de longueur très inégale, de trois à vingt-cinq centimètres sur cinq à huit millimètres de diamètre. Sur sa face supérieure, il porte des articulations noueuses aplaties, ou des cicatrices circulaires en cratère laissées par la base des tiges; sur sa face inférieure, on peut noter de petites éminences circulaires correspondant aux points d'attache des racines.

Sa surface externe est lisse ou légèrement striée longitudinalement, de couleur brun chocolat ou jaune sale. Sa cassure est courte, nette, facile, de couleur blanc jaunâtre, d'aspect farineux. A l'œil nu, on remarque un suber mince et un cercle de dix à douze faisceaux libéro-ligneux ovales, très petits, largement séparés et une volumineuse moelle centrale.

⁂

L'*examen microscopique* permet d'en analyser les éléments. Le suber est peu épais et coloré. Le parenchyme cortical est formé de cellules arrondies contenant de l'amidon et quelques cristaux étoilés d'oxalate de chaux. Les faisceaux libéro-ligneux sont formés de nombreux vaisseaux spiralés, disséminés dans un parenchyme ligneux et recouverts par un liber mou, disposé en arc à convexité externe.

Les faisceaux sont nettement séparés les uns des autres par des bandes de parenchyme assez larges, qui établissent une communication entre le parenchyme cortical et la moelle; ils sont disposés, dans leur ensemble, en cercle assez régulier. La moelle est très développée.

⁂

Une fois sec, le rhizome est broyé et pulvérisé.

La *poudre de rhizome* (Codex) est brun clair. Elle contient de nombreux grains d'amidon, quelques trachées rayées, réticulées ou spiralées. L'incinération donne, environ, 3 pour 100 de cendres.

⁂

Bien avant la conquête de l'Amérique, la podophylle était utilisée par les Indiens pour ses vertus purgatives et anti-vermineuses. En 1820, la drogue obtint droit de cité dans la pharmacopée américaine; on la dénommait « calomel végétal », dépeignant bien, ainsi, les qualités cathartiques qu'on lui attribue. Quelques

publications la firent connaître en Angleterre, puis en France et l'on commença, vers la fin du siècle dernier, à en étudier la composition et l'action pharmacologique. Elle fut inscrite au Codex.

Deux autres variétés de *Podophyllum*, non inscrites à la pharmacopée française, ont une composition sensiblement analogue (DUNSTAN et HENRY, 1898). *Podophyllum emodi* WALLICH est une espèce asiatique croissant dans le Cachemir et sur les flancs de l'Himalaya. Il a été analysé par DYMOCK, qui l'a fait inscrire au British Pharmaceutical Codex, sous le nom de *Podophylli Indici Rhizoma* I. C. A. (*). Une autre variété est originaire de Formose : c'est *Podophyllum pleianthum* HANCE.

(*) Indian and Colonial Addendum.

CHAPITRE II

LE PODOPHYLLIN

La forme officinale de la drogue est la résine de *Podophyllum*. Divers noms lui ont été donnés : résine de podophylle, *resina podophylli*, podophylline, enfin, par Hodgson et Lewis. Le terme de *podophyllin* semble plus adéquat ; il a l'avantage de ne pas laisser croire à l'existence d'un alcaloïde.

PREPARATION

Le mode de préparation du podophyllin est maintenant codifié. Pour l'obtenir, on épuise le rhizome pulvérisé grossièrement par une quantité suffisante d'alcool à 90° ; par évaporation ou distillation, on retire les deux tiers du liquide employé ; on traite le résidu sirupeux par deux fois son poids d'eau distillée froide contenant 2 pour 100 d'acide chlorhydrique. L'abondant précipité résineux recueilli est séché à l'étuve, à une température qui ne doit pas dépasser 30° (Codex) ; il est, enfin, finement pulvérisé.

ANALYSE

Le podophyllin est une poudre brillante, jaunâtre ou brunâtre, amorphe. Sa saveur est amère ; son odeur, particulière, rappelle un peu celle de la racine de Réglisse. Sa couleur fonce pro-

gressivement lorsqu'il reste exposé à des températures dépassant 25°, surtout à la lumière. Il est soluble dans dix parties d'alcool à 90° en un liquide brun qui précipite par l'eau. Il est soluble, en partie seulement, dans l'éther (75 pour 100), le chloroforme (65 pour 100) et le sulfure de carbone, enfin dans les solutions normales de potasse et de soude.

Dans l'eau froide, le podophyllin est pratiquement insoluble; l'eau bouillante en dissout environ 80 pour 100, mais la partie dissoute se dépose par refroidissement. Le filtrat aqueux a un goût amer et vire au brun par addition de perchlorure de fer.

Le rendement de la poudre de rhizome en podophyllin est variable, allant de 3 à 16 pour 100, selon les échantillons et l'époque à laquelle ils ont été récoltés. En outre, le rhizome frais ne renferme pas de podophyllin, celui-ci se formant peu à peu pendant la dessiccation. Il est recommandé, enfin, de conserver le podophyllin en flacons bien bouchés, à l'abri de la lumière.

CONSTITUTION

Le produit ainsi obtenu est complexe. La première étude soigneuse sur la composition du podophyllin est due à Podwyssotzki [140]. Par ses travaux, en 1880 et 1881, il réussit à en isoler quatre corps.

Faisant agir le chloroforme, il obtint d'abord une substance amorphe ou difficilement cristallisable, très soluble dans l'alcool, fondant entre 115° et 120°; une injection sous-cutanée de cinq milligrammes au chat faisait apparaître rapidement des troubles dans la coordination de la marche, des convulsions, terminées rapidement par la mort. Il lui donna donc le nom de *podophyllotoxine.*

Par action de l'ammoniaque sur la podophyllotoxine ou la résine brute, il obtenait deux nouveaux corps. L'un cristallisait facilement en fins cristaux blanc de neige; fondant entre 195° et 200°, aisément soluble dans l'alcool chaud, le chloroforme, mais

non, l'éther de pétrole, il avait un pouvoir toxique beaucoup plus faible; à cause de son goût insupportablement amer et très persistant, il lui donna le nom de *picropodophylline*. L'autre corps se montra inactif sur le chat et sans effet purgatif; du fait de sa réaction, très fortement acide, il l'appela *acide podophyllinique*.

L'extrait chloroformique, traité par l'éther sulfurique, laissait enfin cristalliser facilement, en longues aiguilles jaune franc, un corps inactif de saveur indifférente, fondant entre 247° et 250°, de propriétés très analogues à la quercétine de l'écorce de chêne; il le nomme *podophylloquercétine* et en donne la formule : $C_{27}H_{28}O_{12}$.

Dix ans plus tard, Kuersten [103] réussit à obtenir la podophyllotoxine cristallisée. En traitant la résine par le permanganate de potassium en milieu alcalin, il obtint, en outre, un acide cristallisé qu'il désigna sous le nom d'*acide podophyllique*.

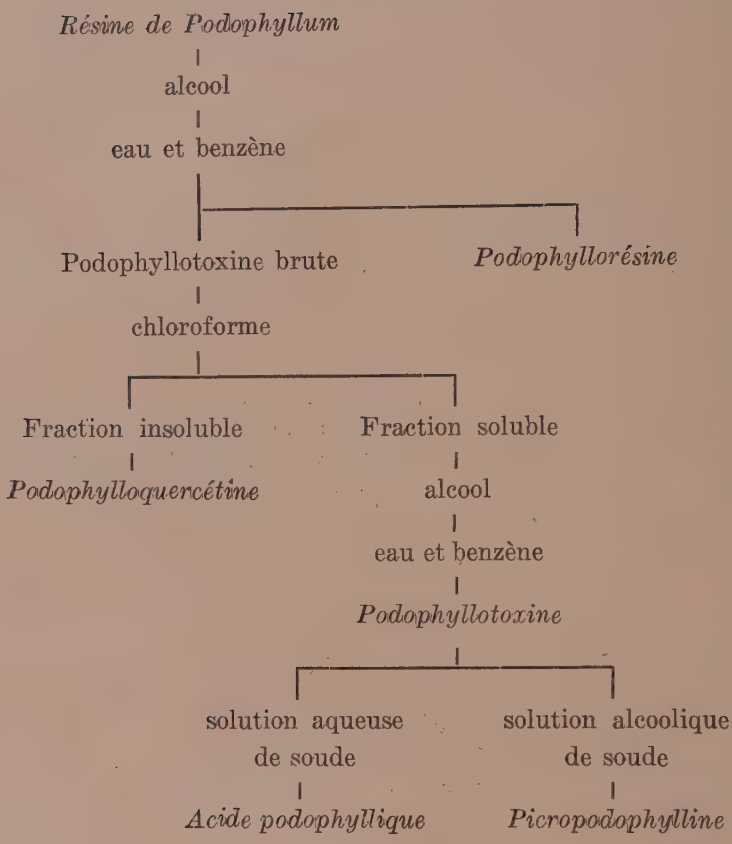
Des recherches ultérieures de Borsche et Niemann [16], de Spath, Wesseley et Nadler [161 - 162], il ressort aisément que picropodophylline et acide podophyllique sont des produits de transformation alcaline de la podophyllotoxine; ils n'ont pas été obtenus de la résine brute en dehors d'un milieu alcalin. Podophyllotoxine et son isomère, la picropodophylline, sont des lactones correspondant à l'acide podophyllique. La formule de la podophyllotoxine est précisée : $C_{22}H_{22}O_8$; la résine brute en contient environ 20 pour 100.

La podophylloquercétine, purifiée par Dunstan et Henry, n'est autre que la quercétine; c'est le pigment responsable, pour une large part, de la couleur de la résine.

Le résidu, ou *podophyllorésine*, est une masse amorphe, brun foncé, contenant un mélange de glucosides, de résine, d'amidon et de gomme.

Le tableau 1 représente schématiquement la méthode usuelle d'extraction de ces divers composants.

TABLEAU 1



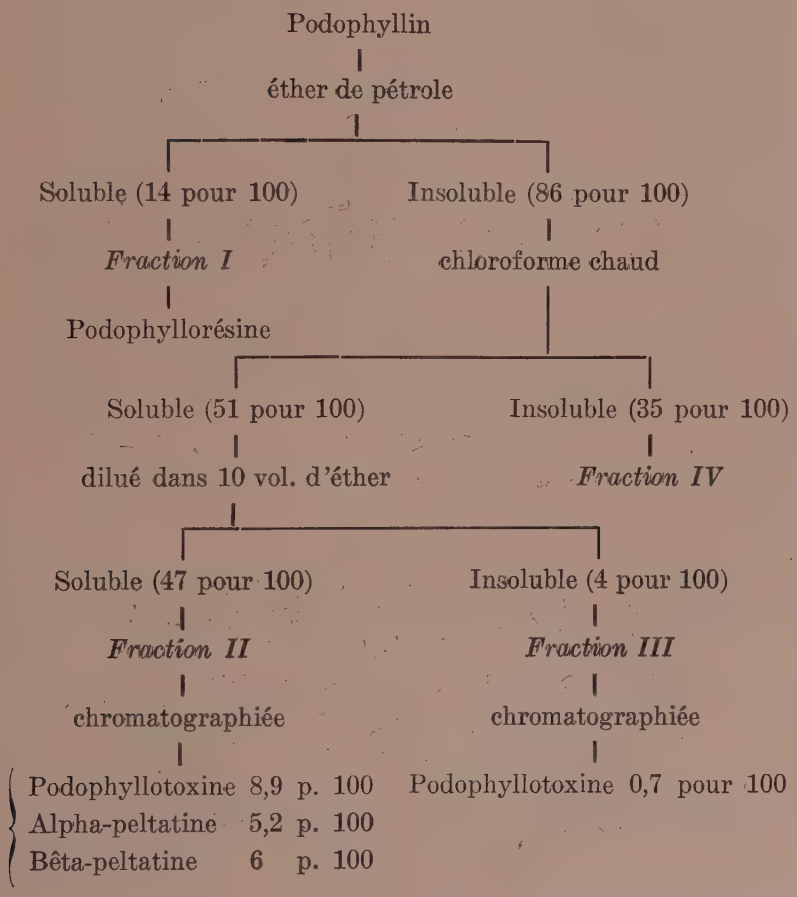
Un fait nouveau se produisit quand, simultanément, BELKIN [11] et HARTWELL et SHEAR [82], en 1947, eurent démontré, expérimentalement, l'action inhibitrice du podophyllin sur les cancers de la souris transplantés, puis ORMSBEE, CORNMAN et BERGER [135] sur les cellules tumorales en culture. Un grand nombre de chercheurs américains s'attachèrent à poursuivre l'isolement du ou des produits actifs à partir de la drogue brute.

L'un de ceux-ci était sans conteste la podophyllotoxine; mais la méthode d'analyse employée jusqu'alors précipitait, en même temps, d'autres corps. C'est ce qu'il ressort des recherches de

Hartwell [79] qui, utilisant l'adsorption chromatographique sur alumine, isola, tout d'abord, un corps auquel il donna le numéro de N. C. I. (*) 1074; il le nomma, plus tard, *alpha-peltatine*. L'année suivante (1948), un autre corps cristallin fut isolé par lui-même et Detty [80] : ils l'appelèrent *bêta-peltatine*.

Leur méthode d'extraction est schématisée dans le tableau 2.

Tableau 2

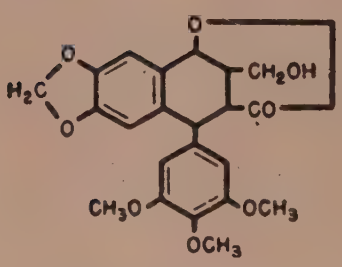


(*) National Cancer Institut.

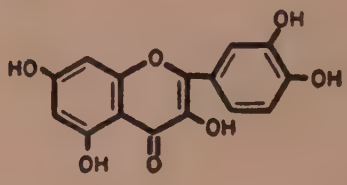
La *Podophyllotoxine* (*) est le premier isolé et le principal constituant du podophyllin ; elle est responsable, en majeure partie, de ses effets physio-pathologiques. La technique classique de DUNSTAN et HENRY traite l'extrait alcoolique du podophyllin par l'eau et le benzène. La podophyllotoxine brute ainsi obtenue est traitée par le chloroforme, l'alcool, puis l'eau et le benzène. Le rapport du produit obtenu est d'environ 20 pour 100 du poids du podophyllin traité.

La podophyllotoxine se présente, ainsi, sous forme de cristaux très petits, incolores, finement soyeux. Sa formule, proposée par BORSCHE et NIEMAN, est $C_{22}\ H_{22}\ O_8$ (Tableau 3).

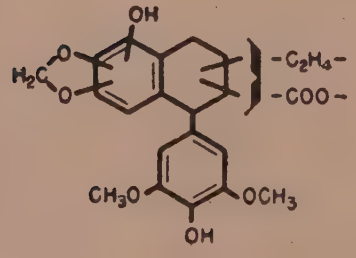
TABLEAU 3



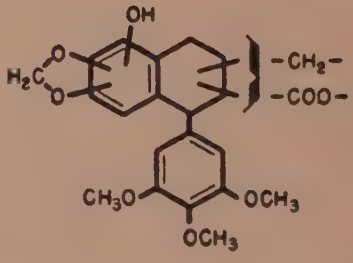
PODOPHYLLOTOXINE



QUERCETINE



ALPHA-PELTATINE



BETA-PELTATINE

(*) Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements à W.-G. BYWATER, de la S. B. Penick & Company, qui a bien voulu mettre à notre disposition la podophyllotoxine cristallisée nécessaire à nos recherches.

Elle a donc un groupement dioxyméthylénique, un groupe lactone et trois groupes méthoxyles. Sa solubilité dans l'eau est minime, 0,07 g pour 100 pour la podophyllotoxine brute, 0,01 g pour 100 pour la podophyllotoxine cristallisée. L'alcool en dissout 20 pour 100 et l'acétone plus de 25 pour 100. Elle est soluble dans le propylène glycol, mais peu dans l'huile d'olive (0,5 pour 100). Elle se montre très toxique pour l'animal.

Du point de vue physique, elle est caractérisée par un point de fusion de 115° à 117°, la déviation lévogyre de la lumière polarisée et, du point de vue chimique, par deux produits d'hydrolyse alcaline.

Maintenue à l'ébullition avec des lessives alcalines, elle fixe une molécule d'eau et donne le sel de l'acide correspondant, l'*acide podophyllique*. Il est caractérisé par des aiguilles prismatiques incolores et épaisses, un point de fusion à 147°, sa solubilité dans l'alcool et l'acétone. Il est insoluble dans l'éther et l'eau.

Si une solution alcoolique de soude de podophyllotoxine est chauffée, des modifications se produisent à l'intérieur de la molécule et la *picropodophylline* est obtenue; ce composé, isomère de la podophyllotoxine, apparaît comme la lactone de l'acide podophyllique, mais son activité physiologique est très amoindrie (dix fois moins toxique que la podophyllotoxine pour la souris). C'est un produit optiquement inactif, caractérisé par des aiguilles soyeuses, longues, fines et incolores, un point de fusion à 227°. Il est insoluble dans l'alcool froid et l'eau, très soluble dans le chloroforme et l'éther.

***

Alpha et bêta-peltatine sont précipités avec la podophyllotoxine par les méthodes d'analyse usuelles. Seule, l'adsorption chromatographique permet de les en séparer. Elles se trouvent dans la fraction hexano-insoluble et chloroformo-soluble du podophyllin (fraction II, voir tableau 2). C'est une résine brune, comprenant environ 50 pour 100 de la drogue originale. Cette fraction est dissoute dans un mélange benzène-alcool et chromatographiée sur

alumine activée. Podophyllotoxine, bêta-peltatine et alpha-peltatine sont recueillis dans cet ordre.

Les peltatines forment des cristaux incolores, solubles dans la plupart des solvants organiques, y compris alcool et chloroforme. Dans le propylène glycol, la solubilité est de 2,5 pour 100 pour l'alpha-peltatine et de 0,8 pour 100 pour la bêta-peltatine. L'huile d'olive n'en dissout que moins de 0,1 pour 100. Elles se dissolvent dans des solutions diluées aqueuses de bases (2 pour 100 dans 0,1 N HONa). Elles sont insolubles dans l'éther de pétrole et l'eau distillée. Toutes deux fondent, sans point de fusion précis, autour de 230° et toutes deux sont lévogyres (— 115° dans l'alcool).

Des travaux de Hartwell et Detty [81], on peut savoir que les peltatines sont isomères de la podophyllotoxine. Comme cette dernière, elles ont un groupement dioxy-méthylénique et une fonction lactone. Mais alpha-peltatine présente deux fonctions phénol et deux groupes méthoxyles, tandis que bêta-peltatine a une fonction phénol et trois groupes méthoxyles. La structure provisoire que leur donne ces auteurs est représentée dans le tableau 3.

L'action de la soude les transforme en diastéréo-isomères inactifs physiologiquement et sans effets toxiques.

L'étude de l'absorption en lumière ultra-violette et les épreuves d'oxydation permettent de penser que les peltatines ont une structure chimique étroitement liée à celle de la podophyllotoxine.

***

La *Podophylloquercétine* a été purifiée par Dunstan et Henry [46] ; elle est identique au pigment de l'écorce de chêne. On peut la retirer de la fraction hexano et chloroformo-insoluble du podophyllin (Fraction IV). C'est aussi la fraction chloroformo-insoluble de la podophyllotoxine brute par la méthode d'extraction usuelle. On peut, aussi, obtenir la quercétine par hydrolyse acide de la rutine (A. Wunderlich).

La quercétine est une poudre cristalline jaune, brillante, dont le point de fusion est de 310°. Elle est soluble dans l'alcool absolu et l'ammoniaque. Sa formule est $C_{15} H_{10} O_7$ (Tableau 3).

Ce pigment est responsable, pour une large part, de la couleur du podophyllin. Son activité physiologique est faible ou nulle.

CHAPITRE III

ACTION PHARMACOLOGIQUE DU PODOPHYLLIN

SUR LE SYSTEME DIGESTIF

Depuis fort longtemps, le podophyllin est classé en bonne place dans le groupe des purgatifs drastiques et cholagogues (calomel végétal). Après une longue période d'empirisme, l'analyse chimique de ses constituants a permis de préciser, en partie, le mécanisme de son action physiologique.

On sait la difficulté qu'il y a à classer, d'une manière satisfaisante, les diverses drogues et leurs fonctions laxative et purgative cathartique, drastique et cholagogue. Aussi bien le mode d'action est complexe, qu'il soit mécanique, qu'il agisse par augmentation de la pression osmotique intra-intestinale (comme c'est le cas pour les purgatifs salins), ou par irritation intestinale, provoquant une hypersécrétion des glandes muqueuses, ou encore qu'il exagère le péristaltisme intestinal. Aussi bien, encore, telle drogue, drastique à forte dose, se montre laxative à dose modérée.

Le podophyllin est donc un purgatif drastique d'action lente. Il agit au bout de huit à dix heures, uniquement sur le gros intestin. Il paraît agir par irritation et hypersécrétion intestinale. Son action se traduit, en effet, par l'apparition de selles liquides,

nombreuses, abondantes, contenant des débris de muqueuse, accompagnées de coliques. Son action cholagogue est discutable; les travaux de Ivy, de Hoog et Guttman [87] sur l'excrétion biliaire du chien, semblent l'éliminer. L'accélération du transit suffit, seule, à expliquer que la bile, n'ayant pu subir la décomposition normale, soit éliminée à l'état brut par les selles.

L'action physiologique principale semble appartenir à la podophyllotoxine. Celle-ci est classée, en pharmacie chimique, dans le groupe des lactones, avec la santonine. Sa constitution permet de la rapprocher de la phtaléine et des anthraquinones, corps également doués de propriétés purgatives. Cette fonction lactone serait à l'origine de ses propriétés physiologiques. En effet, l'ouverture de cet anneau, comme c'est le cas dans l'acide podophyllique et ses sels, fait disparaître entièrement cette propriété. Sa transformation en picropodophylline atténue, de même, considérablement son action intestinale (d'après Lebeau et Courtois).

La podophyllotoxine aurait, sur le podophyllin, l'avantage de ne pas provoquer de coliques dues à la présence de résines.

Découlant de ses propriétés drastiques, le podophyllin se trouve avoir de larges applications. L'indication majeure se trouve être la constipation habituelle — d'autant mieux qu'il est réputé offrir l'avantage considérable de ne pas perdre de son efficacité avec l'usage.

Les traités anciens conseillent, tout particulièrement, son emploi comme décongestionnant, dépuratif du sang, comme agent de dérivation dans les hydropisies d'origine cardiaque, comme adjuvant de la saignée dans les congestions du cerveau; Martindale et Westcott le conseillent pour l'expulsion de l'ankylostome et autres vers intestinaux.

Le podophyllin est placé en tête des cholagogues, avec addition de bile, dans la table de Rutherfords (1875). A faible dose, c'est un excellent laxatif, ne provoquant pas l'accoutumance. A dose modérée, il est purgatif. A dose élevée, il est dangereux, provoquant inflammation des muqueuses, vomissements, diarrhée, dépression musculaire et mort par « super-purgation » (Reutter).

La poudre de podophyllin peut s'employer à la dose de 50 centigrammes à 1 gramme. La résine, seule officinale, s'administre en pilules à dose de 2 à 5 centigrammes par jour. On lui associe, pour prévenir les coliques, de la poudre et de l'extrait de belladone et de jusquiame. La pharmacopée britannique, qui en fait un large usage, l'associe au calomel, à l'aloès, à la noix vomique, au capsicum, au sulfate de quinine, à la coloquinte, à la rhubarbe, au cascara.

La podophyllotoxine devrait se prescrire à dose cinq à dix fois moindre.

ESSAIS DE TOXICITE

Des études de toxicité ont été pratiquées, sur l'animal, avec le *podophyllin* brut. Mais, devant l'extension prise par l'étude de l'action carcinologique des divers composants de la drogue, des travaux plus précis ont été menés, pour chacun d'eux, par divers chercheurs américains.

L'administration de *podophyllotoxine*, d'*alpha* et de *bêta-peltatine* par voie buccale ou sous-cutanée, chez le chien, provoque des troubles divers. On observe, à faible dose, une simple perte d'appétit; à dose subléthale, Greenspan et Leiter [74] notent une abondante diarrhée, de la salivation, une dépression du système nerveux central, une paralysie respiratoire. Il n'a pas été observé d'effet toxique particulier sur les parenchymes hépatique ou rénal.

La recherche, avec ces mêmes drogues, de la dose maximum tolérée, a montré quelques différences dans leur toxicité. Sur la souris, cette dose fut de 20 milligrammes par kilo de poids corporel pour la podophyllotoxine, de 40 pour l'alpha-peltatine, 50 pour la bêta-peltatine.

Ces auteurs ont pu déterminer « l'index thérapeutique » des trois produits, c'est-à-dire le rapport de la dose maximum tolérée

sur la dose minimum efficace. Cet index est variable selon le composé et le mode d'administration oral, sous-cutané ou intra-veineux.

La *picropodophylline*, entre les mains de KELLY, LIGON, DAVISON et SMITH [95], s'est montrée, en moyenne, dix fois moins toxique.

ACTION SUR LE SYSTEME HEMATOPOIETIQUE

Chez le lapin, l'injection de podophyllotoxine et des peltatines provoque une franche leucopénie avec éosinopénie. L'injection de 1 milligramme par kilo de poids corporel, amène une chute de 50 pour 100 du taux des leucocytes, au bout d'une heure, dans le sang périphérique. Elle est suivie d'une leucocytose à neutrophiles et d'une normoblastose au bout de six heures. Cet effet ne se manifeste pas sur le rat surrénalectomisé (KELLY, LEITER, MAC CARDLE et SMITH [94]). On observe, en outre, une diminution de volume de la rate et une atrophie du thymus.

A dose léthale, podophyllotoxine et peltatines entraînent une dégénérescence et une aplasie médullaires.

Il faut injecter sept fois plus de picropodophylline pour obnir un effet semblable.

METABOLISME

La désintégration de la podophyllotoxine dans l'organisme vivant est très rapide. Utilisant l'action, sur l'embryon de poulet, de broyats de divers organes du rat, une heure après injection de podophyllotoxine, KELLY, LEITER, BOURKE et SMITH [93], ne retrouvent pas trace de la drogue dans le foie, le rein, la rate, le sang.

In vitro, la mise en présence de broyats de ces organes de rats non traités ne détruit pas la podophyllotoxine placée à leur contact.

Les auteurs ne trouvent pas trace de podophyllotoxine dans les excrétats du rat et du chien soumis à l'action de la drogue.

Nous verrons, ultérieurement, l'intérêt de la différence de l'effet toxique de la podophyllotoxine et des peltatines sur les tissus normaux et les tissus néoplasiques.

CHAPITRE IV

LES EFFETS CYTOLOGIQUES DU PODOPHYLLIN (*)

1. — HISTORIQUE

Dans une voie bien différente de l'usage habituel du podophyllin, KAPLAN [90] eut, le premier, l'idée, se basant peut-être sur l'effet irritant accidentel de la drogue, d'en observer l'action toxique. En 1942, en effet, ce chirurgien de New-Orléans fait connaître l'étonnant résultat qu'il obtînt en appliquant, sur les végétations vénériennes de vingt patients, du podophyllin à 25 pour 100 en suspension dans de l'huile minérale. Aux seuls dépens d'une légère douleur vers la sixième heure, d'une petite réaction inflammatoire le lendemain, les papillomes disparaissent sans laisser de traces, en quatre à cinq jours. Une seule application suffit habituellement.

Ainsi, sans prévoir probablement la portée de cette intervention, KAPLAN ouvrait la voie à un nombre considérable de recherches cliniques et expérimentales, dont les premières s'attachèrent à préciser le mode d'action de la drogue.

La même année, TOMSKEY, VICKERY et GETZOFF [175], appliquant du podophyllin sur le granulome inguinal, posaient les

(*) Nous remercions le Docteur Hubert PLANEL de l'aide qu'il a bien voulu nous apporter dans la rédaction de ce chapitre.

premiers la question. Ils pensèrent que la drogue, agissant par déshydratation, avait ainsi un effet cautérisant. Deux ans plus tard, Culp et Kaplan [38] suggérèrent que l'action irritante de la drogue provoque un spasme des petits vaisseaux irrigant le papillome, d'où il résulterait une nécrose ischémique de la tumeur; ils n'apportent, en faveur de cette hypothèse, aucun fait valable. Marie-Louise Chatain, dans sa thèse [22] sur les végétations vénériennes, admet que le podophyllin agit à la manière d'un caustique chimique.

Il faut attendre les travaux de King et Sullivan (1946) pour essayer de pénétrer plus sérieusement le mode d'action de la drogue [101]. Ils étudient les modifications de l'épiderme survenant à la suite de l'application de podophyllin. Ils observent, sur la peau humaine normale et celle du lapin, des altérations nucléaires curieuses, portant principalement sur la masse chromatinienne. Les chromosomes sont disposés de telle façon qu'ils ressemblent étrangement à des figures mitotiques altérées. Cette altération leur paraît si caractéristique qu'ils désignent le type cellulaire le plus fréquemment rencontré sous le nom de « cellule du podophyllin ». Ils ne tardent pas à faire le rapprochement avec les modifications cytologiques que Lits [111] avait rapportées, en 1934, sur les tissus d'animaux soumis à l'action de la colchicine.

Ils étudient donc l'effet de la colchicine en application locale sur des papillomes, avec des résultats cliniques encore supérieurs à ceux du podophyllin. Appliqué sur la peau du lapin, la colchicine provoque les mêmes altérations cellulaires que le podophyllin, d'intensité plus grande et de durée plus brève. Ils affirment donc l'identité d'action du podophyllin et de la colchicine en application locale et rapportent cette action aux lésions cytologiques.

Culp et Kaplan semblent avoir ignoré les travaux de Bourg et J. Dustin [17], de Bruxelles, qui, s'appuyant sur les données antérieures de Peyron (1937) et Brodersen (1943), avaient publié, l'année précédente, les effets curateurs de la colchicine appliquée

sur les papillomes vulvaires. Ils eurent, néanmoins, le mérite d'attirer l'attention sur le mode d'action, probablement très voisin, des deux drogues. Un pas important était franchi, qui ouvrait la voie à un objet d'étude du plus grand intérêt.

2. — ACTION CYTOLOGIQUE DE LA COLCHICINE

Les travaux, sur ce sujet, avaient déjà pris une ampleur considérable, sous l'impulsion de A.-P. Dustin et de son école qui, depuis 1934, s'attachaient à l'étude des effets cytologiques de la colchicine

Les phénomènes provoqués par la colchicine, véritable « chef de file » des poisons mitoclasiques, ont une telle importance pour la compréhension de l'action cytologique du podophyllin, que nous allons les analyser en détail.

Des corps, tels que la trypaflavine, le vert malachite, provoquent, sur les cellules en activité cinétique, une inhibition de la mitose aboutissant à la pycnose. Dustin, qui a découvert ce phénomène, l'a désigné sous le nom « d'effet caryoclasique ». D'autres corps, tels que le cacodylate de soude, mais surtout des alcaloïdes : nicotine, colchicine, ont aussi un effet caryoclasique ; mais, ici, la caryoclasie, pensait-il, est précédée d'une excitation très violente de la division cellulaire avec accumulation de figures anormales de caryocinèses, qui restent bloquées au stade de métaphase : c'est la stathmocinèse.

Dixon et Malden [43] avaient, dès 1908, montré que l'injection sous-cutanée de colchicine provoque, chez le lapin, une courte réaction leucopénique suivie, après une heure, d'une très forte polynucléose. Cette constatation donnait à penser que la colchicine devait provoquer, au niveau des organes hémato-poïétiques, d'importantes lésions caryoclasiques. C'est ce que confirmait un élève de Dustin, F. Lits [111] : la colchicine est un des poisons caryoclasiques les plus actifs ; elle a la propriété de provoquer une vive et forte activation mitotique, suivie rapidement d'une inhibition. Cette action se fait sentir, chez l'animal, au niveau

des organes où les divisions cellulaires sont les plus fréquentes : thymus, rate, plaques de Peyer, glandes de Lieberkün.

A.-P. Dustin, la même année [48], décrit les effets cytologiques consécutifs à l'injection de 0 mg 025 de colchicine à des souris porteuses de sarcome greffé, type Crocker. Il analyse les perturbations mitotiques survenues aux cellules néoplasiques : « Après une prophase très courte, la membrane nucléaire disparaît, le cytoplasme devient turgescent, les chromosomes s'agglutinent en une masse, irrégulière, très chromophile; les mitoses s'immobilisent alors dans cet état pour une durée que l'on peut approximativement fixer à vingt-quatre heures. Durant cette période, un certain nombre de noyaux succombent; les cellules qui ont résisté au toxique achèvent leur caryocinèse : les chromosomes se séparent de nouveau, redeviennent distincts, l'ascension chromosomiale se poursuit et, enfin, la plasmodiérèse s'achève. Seules, quelques figures de trop grande taille ou quelques images pluricentriques traduisent le souvenir de la caryopathie toxique ».

Par la suite, Dustin et son école furent amenés à préciser cette notion. Ils constatent que l'action de la colchicine est élective pour les cellules en division ou prêtes à entrer en mitose. Ils pensent donc que ces lésions sont topographiquement et chronologiquement superposables à celles provoquées par les radiations, qu'elles sont « radiomimétiques ».

Les cinèses « colchiciniques » ont donc des caractères constants :

— Elles touchent les cellules en état « d'imminence caryocinétique ».

— Les figures de division ont les caractéristiques suivantes : chromosomes tassés en une plaque équatoriale très serrée, absence de figure achromatique, protoplasma clair, hyalin, très turgescent.

— Les mitoses restent bloquées à la métaphase. De là, après un repos plus ou moins prolongé (vingt-quatre à quarante-huit heures), elles peuvent subir trois évolutions :

a) destruction pycnotique et cytolyse;

b) reconstitution d'une figure achromatique et cytodiérèse normale;

c) reconstitution d'une figure polycentrique et formation d'un noyau monstrueux polypoïdique, sans plasmodiérèse.

Pour appliquer à ces figures un substantif de portée plus générale, Dustin propose d'appeler les cinèses qui, violemment excitées, s'arrêtent bientôt à un de leurs stades principaux : la métaphase, la « stathmocinèse ».

3. — MECANISME PHYSIO-PATHOLOGIQUE

Cette découverte, d'importance considérable, tant en Biologie expérimentale qu'en applications pratiques, devait inciter à des investigations nouvelles; l'abondance de la littérature scientifique traitant des effets de la colchicine est là pour le confirmer.

Pour ce qui nous intéresse, nous avons recherché les travaux qui tentent de pénétrer *le mode d'action* de la drogue.

Ludford [114], dès 1936, pense que cet arrêt de la cytodiérèse normale et les figures anarchiques qui en résultent sont dûs à l'absence de fuseau. On ne peut, à aucun moment, en effet, mettre en évidence, par quelque technique histologique que ce soit, la présence d'une figure achromatique. Brues et Jackson [19], l'année suivante, notent, par ailleurs, l'importance des modifications physiques du cytoplasme accompagnant ces troubles mitotiques; ils observent que, dans un certain nombre de cas, malgré l'absence de figure achromatique, la mitose peut évoluer après la métaphase vers les stades cinétiques ultérieurs : anaphase, télophase. On peut constater, par là, que le fuseau n'est pas nécessaire au cycle des transformations chromosomiques.

Dans une mise au point, fort documentée, sur les poisons mitotiques, Mascré et Deyson [126] tentent, récemment, de serrer de plus près le problème. Ils classent la colchicine dans le groupe des agents mitoclasiques. Ces poisons provoquent un désordre ca-

ractérisé par l'impossibilité d'une répartition régulière des chromosomes dans deux cellules-filles. S'appuyant sur la constatation de P. et N. Gavaudan [70] et Mangenot [124] sur les méristèmes radiculaires de l'*Allium cepa* traités par la colchicine, ils précisent que cet alcaloïde ne paraît pas stimuler la division cellulaire; le grand nombre de cinèses observées est dû à la durée beaucoup plus longue que la cinèse normale de cette pseudo-métaphase. En outre, la colchicine n'agit pas seulement sur le fuseau, mais aussi sur les chromosomes eux-mêmes en retardant la division du centromère. Ils notent, enfin (nous en verrons, plus loin, les applications pratiques), l'opposition que, contrairement à ce que pensait Dustin, on observe avec les effets cytologiques des radiations : les radiations agissent (M^lle^ Villars, 1945) sur les chromosomes en déterminant une pycnose de ceux-ci, tandis que le fuseau de caryocinèse reste intact.

Peut-on, enfin, dans l'état actuel de nos connaissances, pénétrer, non plus les conséquences morphologiques, mais le mécanisme pathogénique de l'action de la colchicine? Disons, tout de suite, que l'on en est encore réduit aux hypothèses. Voici les principales.

La théorie lipoïdique des auteurs suédois Levan et Ostergren [109] (1943) est basée sur le fait que les poisons mitotiques sont d'autant plus actifs qu'ils sont moins solubles dans l'eau. Ils en déduisent que les substances mitoclasiques agissent d'après leur solubilité dans les lipoïdes, celle-ci étant considérée comme inversement proportionnelle à la solubilité dans l'eau.

P. Dustin [52], en 1947, entrevoit un processus d'inhibition enzymatique; un grand nombre de poisons mitotiques sont connus pour inhiber, plus ou moins puissamment, divers systèmes enzymatiques. A l'appui de cette théorie peuvent se citer les travaux de Waravdekar et Leiter [189]; ils notent une baisse de 40 pour 100 de l'activité de la cytochrome-oxydase dans les tumeurs de souris soumises au traitement par les peltatines extraites du podophyllin. Cette perturbation suit étroitement les altérations

histologiques observées sur les cellules néoplasiques. L'activité enzymatique du foie, de la rate, du rein de ces mêmes animaux n'est pas modifiée. Ce phénomène est strictement biologique, ne se retrouvant pas *in vitro*. Mais cette constatation ne permet pas de préciser si ce phénomène enzymatique est la cause ou simplement l'effet de l'action cytotoxique des peltatines.

C'est, enfin, une théorie physique que soutient Northen [131], en 1950, qui constate, sous l'effet de la colchicine, une baisse de la viscosité du cytoplasme et du fuseau ; cette baisse est due à une dissociation des protéides cytoplasmiques ; celle du fuseau cause l'arrêt de la mitose à la métaphase. L'importance des modifications de la viscosité cytoplasmique pendant les diverses phases de la mitose avait, d'ailleurs, été mise en évidence par Heilbrunn, dès 1921 [84].

4. — ACTION DU PODOPHYLLIN

Nous appuyant sur les constatations faites grâce à la colchicine, nous étudierons, maintenant, les lésions cellulaires provoquées par le podophyllin. Pour cela, nous analyserons les travaux antérieurs réalisés, les uns expérimentaux, les autres cliniques. Nous exposerons, ensuite, nos constatations histologiques personnelles, essayant, enfin, d'en classer les divers éléments.

§ 1er. — TRAVAUX ANTERIEURS

Comme l'avaient montré King et Sullivan sur la peau normale et les condylomes acuminés soumis à l'action du podophyllin, il y a une analogie incontestable entre les effets cytologiques de celui-ci et ceux de la colchicine.

a) *Recherches expérimentales :*

Cornman [35], étudiant la maturation et le clivage des œufs d'étoiles de mer, constate l'inhibition rapide des fuseaux méiotique et mitotique par le podophyllin.

B.-J. Sullivan et Wechsler [165], immergent, dans une solution aqueuse saturée de résine de podophylle, de jeunes pousses de racines d'*Allium cepa*. Ils observent des phénomènes d'arrêt à la fin de la prophase, l'absence de fuseau achromatique et sa conséquence, la dispersion des chromosomes dans la cellule. Le nombre de ces pseudo-métaphases est considérable, celui des anaphases et des télophases diminue pour, à la longue, disparaître complètement. Ils concluent à la similitude d'action du podophyllin et de la colchicine. Il est aisé, en effet, de rapprocher ces constatations de celles de Dragoin et Crisan [45], de Mangenot [124], de P. et N. Gavaudan et Kobozieff [70], sur les méristèmes radiculaires d'*Allium cepa* soumis à l'influence de la colchicine.

b) *Etudes cliniques :*

Sur une série de travaux histologiques, à partir de la peau humaine normale, de condylomes acuminés, de verrues vulgaires traités par application locale de podophyllin, Sullivan et King [172] décrivent, en détail, les divers aspects cellulaires observés. On peut ainsi les résumer.

Des cellules de la partie superficielle de la couche épineuse sont turgescentes, les ponts intercellulaires sont absents et les membranes cellulaires accentuées et fortement colorées; des grains de kératohyaline du stratum granulosum sont souvent dispersés à l'intérieur de ces cellules élargies. Ce cytoplasme est faiblement coloré; à l'intérieur on note un délicat réseau linéaire. Quelques-unes des cellules épineuses sont vacuolisées; le noyau pycnotique est entouré d'un large halo clair.

Dans la zone profonde de la couche épineuse, surtout au contact de l'assise basale, se rencontrent de nombreuses cellules avec des figures mitotiques altérées. Plusieurs de ces cellules sont plus grandes que les cellules normales adjacentes. Le cytoplasme est souvent pâle et faiblement basophile. Les noyaux sont absents et le matériel nucléaire est éparpillé comme des points ou des baguettes colorés en bleu, ou bien forme des blocs d'aspect bizarre.

Ils désignent, les premiers, de telles cellules sous le nom de « cellule du podophyllin ».

Le derme est le siège d'un œdème d'importance variable et d'un infiltrat discret de cellules rondes diffus ou à prédominance péri-vasculaire.

Ces altérations sont transitoires et, cinq à six jours après application de la drogue, l'aspect histologique de la peau est redevenu normal.

En somme, après application locale de podophyllin, deux types de réactions cellulaires sont manifestes : l'un est de caractère dégénératif direct, tandis que l'autre porte électivement sur la mitose qu'elle perturbe profondément.

§ 2. — TRAVAUX PERSONNELS

Pour observer les effets cytologiques du podophyllin sur la peau humaine, nous avons prélevé des échantillons cutanés, au cours de réaction érythémateuse, suivant l'application épicutanée de résine à 25 pour 100 en suspension dans de l'huile de paraffine. La biopsie était pratiquée vingt-quatre heures après l'apparition de l'érythème; cette réaction survenait, en moyenne, au bout de trois jours. Le fragment était fixé dans du liquide de Bouin, coloré à l'hématoxyline ferrique ou à l'hématéine-éosine-orange. C'est le résultat de ces examens histologiques que nous exposons maintenant.

L'épaisseur et la structure de l'épiderme sont conservés; on n'observe aucun phénomène d'hyperkératose ou de parakératose.

Par contre, on note la présence de cellules profondément anormales par leur taille, leur forme, leur structure. Les cellules ne constituent pas un type cellulaire monomorphe, mais se présentent sous des aspects multiples. On peut les diviser en deux catégories :

1°) Il existe des cellules purement dégénératives, situées principalement au niveau des couches supérieures de l'assise filamen-

teuse. Elles se caractérisent par un noyau recroquevillé, petit, dense, pycnotique.

Le cytoplasme se présente sous deux aspects bien différents :

a) cytoplasme de structure homogène, dense, intensément acidophile;

b) cytoplasme vacuolaire, présentant une chromatophilie pratiquement nulle.

Les cellules ont une forme variable : rondes, allongées ou étoilées. Elles sont, le plus souvent, plus petites que les cellules normales; elles peuvent dégénérer et disparaître sur place ou se rapprocher de l'assise granuleuse; elles sont alors visibles au niveau des assises superficielles.

Ces lésions dégénératives ne peuvent être considérées comme spécifiques. Leur fréquence est essentiellement variable; elles sont d'autant plus abondantes que la lésion du deuxième type que nous allons décrire est plus rare.

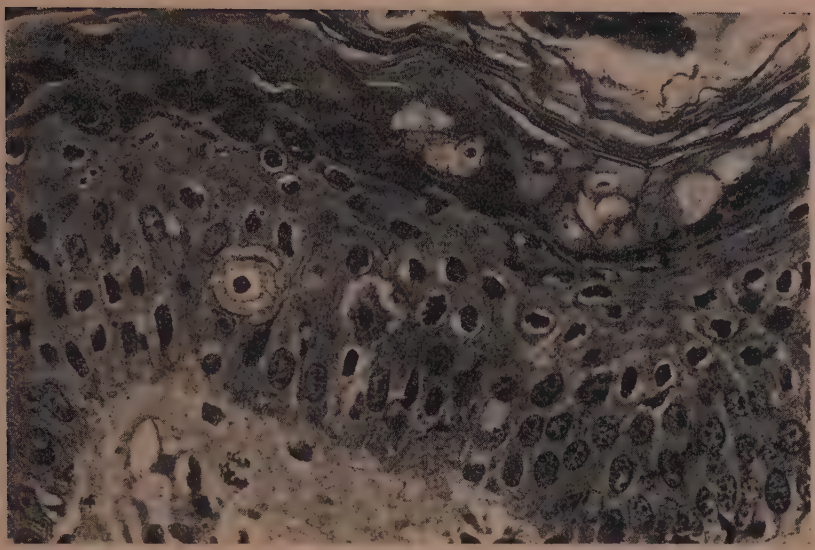
2°) Il existe aussi, d'autre part, un deuxième type de lésion déterminant l'apparition des cellules caractéristiques, les cellules du podophyllin. Ces cellules sont volumineuses, leur diamètre peut être le double de celui d'une cellule filamenteuse. Elles ont un contour arrondi et sont isolées des cellules voisines par un espace clair de faible épaisseur; il n'existe aucun filament d'union entre ces cellules et les cellules voisines.

Les caractéristiques essentielles des cellules du podophyllin sont les altérations de la structure nucléaire. Ces cellules ne présentent jamais un noyau nettement limité avec les masses chromatiniennes caractéristiques des cellules épidermiques.

Leurs noyaux présentent toujours des images mitotiques. Les chromosomes ont une répartition et une structure très variable.

Au niveau de l'assise basale ou des couches profondes de l'assise filamenteuse, ces cellules se présentent avec un noyau métaphasique; à un examen plus précis, on peut observer :

— que les chromosomes, disposés par paires, ont subi la scission longitudinale normale avec formation des chromatides;



Effet toxique du podophyllin : nombreuses cellules pycnotiques, situées principalement dans les couches superficielles de l'épiderme. Deux cellules du podophyllin à noyau pycnotique.

Effet mitoclasique du podophyllin. — Cellule du podophyllin : mitose atypique sans plasmodiérèse, avec deux lots chromosomiaux inégaux en voie de pycnose.

— que le fuseau est absent;

— que la répartition des chromatides est désordonnée et anarchique.

Ces images sont caractéristiques de la stathmocinèse, phénomène déjà décrit pour la colchicine.

Ces cellules vont se rapprocher progressivement des couches superficielles de l'épiderme, en présentant, alors, des aspects morphologiques variables correspondant aux différents modes évolutifs consécutifs à la stathmocinèse.

1) Disons, tout d'abord, que nous n'avons pas observé de reconstitution du noyau avec apparition d'une tétraploïdie. Mais, ceci est lié très certainement aux conditions de l'expérimentation, qui associe, à la fois, l'action mitoclasique et l'action toxique du podophyllin.

2) Dans certains cas, la stathmocinèse est suivie d'une mitose sensiblement normale, aboutissant à la formation, après plasmodiérèse, de deux cellules-filles restant, le plus souvent, accolées l'une à l'autre. La plasmodiérèse peut être incomplète. A plusieurs reprises, enfin, nous avons pu observer la présence de groupements tétracellulaires en rapport, probablement, avec des mitoses tétrapolaires.

3) Dans la majorité des cas, la stathmocinèse persiste, mais des phénomènes dégénératifs vont apparaître, intéressant, à la fois, les formations nucléaires et le cytoplasme :

a) Les chromosomes qui se présentent dans la stathmocinèse avec une structure normale, dégénèrent; par la suite, leur chromatophilie s'intensifie et, plus particulièrement, leur affinité pour l'hématoxyline. En même temps, ils vont, progressivement, fusionner les uns avec les autres, formant un ou plusieurs amas d'allure pycnotique, disposés très irrégulièrement au sein du cytoplasme. Cet aspect se rapproche de celui des lésions du caryorrhexis. Cependant, la persistance, pendant un certain temps, de

la disposition par paire de chromosomes en voie d'altération, témoigne de la nature caryocinétique du dispositif nucléaire. De toutes façons, même après agglomération en un seul bloc du lot chromosomial, la structure nucléaire, encore hétérogène, se distingue nettement de la structure homogène, dense, des noyaux pycnotiques décrits dans le premier type de lésions.

Disons, enfin, que la réaction de Feulgen est fortement positive pour tous ces éléments.

b) Les altérations cytoplasmiques se traduisent par une vacuolisation plus ou moins importante, à distribution, le plus souvent, périnucléaire ou, dans certains cas, périphérique.

Ces cellules disparaissent au niveau de l'assise granuleuse.

On n'observe pas de réaction dermique, en dehors d'un léger infiltrat lymphocytaire disséminé, à maximum périvasculaire.

Commentaires

Il existe deux types de lésions bien différentes, rencontrées au cours de l'application locale cutanée du podophyllin.

Le premier est représenté par des phénomènes purement dégénératifs, à la fois cytoplasmiques et nucléaires.

Le second intéresse essentiellement le dispositif nucléaire en activité mitotique et, secondairement, le cytoplasme.

Ces deux types de lésion ont des caractères bien différents, quant à leur topographie et leur signification.

1. — Les lésions purement dégénératives sont disséminées à l'intérieur de la couche de Malpighi ; les cellules les plus touchées sont les plus superficielles. On doit remarquer que ces lésions sont souvent très importantes et qu'elles intéressent, sur un même territoire épidermique, la majorité des cellules épineuses. Elles n'ont rien de spécifique et s'observent aussi après application de caustiques variés, tels que l'acide salicylique ou l'acide trichloracétique.

2. — Les lésions du second type intéressent un nombre plus restreint de cellules et ne se rencontrent, sur une même coupe, que de place en place. L'action du podophyllin, ici, n'intéresse que les cellules en activité cinétique; aussi, va-t-elle intervenir, principalement, au niveau des couches profondes de l'épiderme.

Tout comme la colchicine, le podophyllin va provoquer un blocage métaphasique et l'inhibition de la formation du fuseau achromatique. Le podophyllin réalise, ainsi, la structure typique de la stathmocinèse et permet de faire apparaître, dans l'épiderme, un nombre plus élevé de figures mitotiques.

Les travaux de Gavaudan [68 - 69] sur la colchicine, permettent de penser que cette augmentation apparente du nombre des mitoses n'est liée qu'au blocage de la métaphase. Il n'existe, cependant pas, à notre connaissance, de démonstration précise de cette notion pour le podophyllin.

Le blocage métaphasique, passager pour la colchicine dans les conditions expérimentales, apparaît, ici, la plupart du temps, définitif. Il en résulte alors l'image de la cellule du podophyllin, où l'on peut observer des phénomènes dégénératifs intéressant à la fois les chromosomes, anormalement persistants, et le cytoplasme. Ces grosses cellules du podophyllin ne sont, ainsi, que l'aboutissant d'une stathmocinèse prolongée et l'on peut voir là l'influence d'une double action du podophyllin : action caryoclasique d'abord, action toxique ensuite.

La persistance et l'altération des dispositifs chromosomiaux métaphasiques est liée très certainement aux conditions de l'expérimentation. Les applications directes de podophyllin sur l'épiderme ne peuvent, en effet, se comparer à l'action de la colchicine introduite par voie parentérale et frappant les différents appareils à des concentrations infiniment plus faibles. Dans ce deuxième cas, les stathmocinèses apparaissent comme des phénomènes passagers suivis, soit d'une mitose normale, soit d'un retour à l'état antérieur avec, toutefois, apparition d'une tétraploïdie.

Ainsi, l'histologie permet-elle d'expliquer l'action du podophyllin sur certains processus cellulaires hyperplasiques. Elle détermine leur disparition, d'une part en provoquant des dégénérescences cellulaires, d'autre part en bloquant les multiplications cellulaires.

5. — ACTION CYTOLOGIQUE DES DIVERS CONSTITUANTS DU PODOPHYLLIN

Une dernière question se pose enfin : quel est ou quels sont, dans le podophyllin, les composants responsables de cette action cytologique ?

Ici, encore, nous nous appuierons sur les travaux américains, leurs recherches cliniques d'une part, leurs études expérimentales sur les tissus néoplasiques de l'autre.

Il est clair que la podophyllotoxine, extraite selon les méthodes habituelles, c'est-à-dire contenant aussi les peltatines, rend compte de la grande majorité des effets cytologiques du podophyllin. Sullivan [166] put affirmer, par l'étude histologique de tests cutanés pratiqués chez l'homme et le lapin et l'examen de végétations vénériennes traitées par la podophyllotoxine, que les modifications histologiques observées étaient strictement semblables à celles que provoquait le podophyllin.

Pratiquant des épreuves similaires avec l'acide podophyllique, la podophyllorésine et la quercétine, il ne note aucune altération cellulaire. Avec la picropodophylline, il put observer des figures mitotiques anormales en nombre restreint.

Ce fait concorde donc avec ce que nous savons des effets toxiques des constituants du podophyllin. Podophyllotoxine et peltatines ont une action cytotoxique intense. La picropodophylline possède encore une activité suffisante pour provoquer des altérations mitotiques légères. Acide podophyllique, podophyllorésine et quercétine ont une action nulle.

Il faut, cependant, noter deux observation intéressantes de Lei-

TER et ses collaborateurs [105 - 106] au cours de leurs études expérimentales sur les tumeurs de la souris :

— Les peltatines ne provoquent des altérations mitotiques qu'à dose minimum efficace ou au-dessous. Aux doses thérapeutiques habituelles, ce sont de grossières altérations pycnotiques. Ce fait concorde donc avec notre classification des altérations histologiques observées sur l'épiderme.

— Ils notent, aussi, l'action mitoclasique de la picropodophylline, mais également de l'acide podophyllique. Ces deux corps ont donc un pouvoir cytotoxique faible, n'atteignant la cellule que pendant sa phase de moindre résistance caryocinétique. Ainsi s'explique l'absence d'effet toxique, du moins cliniquement perceptible, des solutions alcalines de podophyllin où sont hydrolysées podophyllotoxine et peltatines.

Une dernière observation appelle quelques commentaires. Une expérience de RHOADS, citée par ORMSBEE et CORNMAN [133], note l'effet cytotoxique d'un extrait aqueux de résine de podophylle. B.-J. SULLIVAN et WECHSLER [165] précisent l'action mitoclasique sur les racines d'*Allium cepa* du filtrat d'une solution aqueuse saturée de podophyllin. De ces faits se pose la question de la présence d'autres substances hydrosolubles contenues dans la résine, d'activité biologique semblable à celle de la podophyllotoxine.

La réponse nous est donnée par les travaux de LEITER et ses collaborateurs. Les peltatines ont une solubilité trop basse dans l'eau distillée (0,001 pour 100) pour rendre compte de ces effets. Par contre, la solubilité de 0,01 pour 100 de la podophyllotoxine permet de rapporter à ce corps l'action cytotoxique de l'extrait aqueux de podophyllin. L'injection de 0,2 cc d'une telle solution suffit, en effet, à provoquer de nettes altérations cellulaires au Sarcome 37 transplanté sur la souris.

CHAPITRE V

DERMATOSES PROFESSIONNELLES ET INCIDENTS THÉRAPEUTIQUES PROVOQUÉS PAR LE PODOPHYLLIN

Avant d'utiliser, en thérapeutique clinique, le podophyllin, se pose une question liminaire. Le maniement de cette drogue ne provoque-t-elle pas d'accidents qui rendent son usage dangereux? Et, puisqu'il s'agit d'applications dermatologiques, le podophyllin n'a-t-il pas de pouvoir sensibilisant pour cet organe particulièrement sujet à réagir aux agressions extérieures, que constitue la peau?

Nous essaierons de répondre à cette question par l'analyse des observations que nous procure la littérature médicale, l'étude des travaux entrepris sur ce sujet et nos observations personnelles.

1°. — REVUE DE LA LITTERATURE

DERMATOSES PROFESSIONNELLES

Notons, tout d'abord, que la résine de podophylle, dans le Codex français de 1836, est suivie de la mention « à séparer ». Dans l'édition de 1949, le podophyllin est classé comme dange-

reux et inscrit au tableau C. Il n'est pas précisé les raisons de cette prudence.

La pharmacopée américaine est plus explicite et indique, au cours de la IX[e] révision de l'U. S. P. (*) (1910), que le podophyllin est très irritant pour les yeux et les muqueuses

A l'origine de cette mise en garde se trouvent sans doute l'observation empirique des accidents provoqués par le maniement de la drogue et les cas publiés dans la littérature médicale. Un récent article de O'Donovan [132] nous permet de les analyser.

L'allusion la plus ancienne aux dangers du podophyllin est faite par Bentley [13] (1860), qui note l'effet rubéfiant et vésicant d'une solution alcoolique de rhizome qu'il a accidentellement répandu sur son bras.

Il indique, à cette occasion, que les droguistes manipulant le podophyllin ont attiré l'attention sur l'inflammation de la muqueuse nasale et des paupières qui survient lorsque des particules de poudre de rhizome restent trop longtemps en contact avec la peau et les muqueuses. Malgré quelques précautions élémentaires, des soins de propreté et de protection, plusieurs employés manipulant la drogue sont atteints de troubles nécessitant un arrêt de travail.

Hutchinson [86], d'un autre côté, rapporte un cas d'ulcération grave de la cornée associée à une éruption cutanée, chez un ouvrier occupé à broyer le rhizome.

Webster [193] raconte l'histoire d'un jeune chimiste qui, après avoir pulvérisé au pilon la racine de podophylle dans un mortier, à l'air libre, fut atteint d'une conjonctivite très sévère associée à une éruption cutanée légère de la face et du cou.

Winterbrun [195] découvre que la résine de podophylle provoque, chez ceux qui la manient, une éruption du scrotum.

Les traités médicaux, tant français qu'anglo-saxons, ne font pas allusion aux dangers cutanés du podophyllin avant la mo-

(*) United States Parmacopeïa.

nographie de Morrow sur les éruptions médicamenteuses [129]. Ce dernier note que « les travailleurs employés à pulvériser la racine de podophylle la trouvent très irritante pour les muqueuses aussi bien que pour la peau, avec lesquelles elle entre en contact. »

Le caractère principal de ces dermatoses est, en effet, leur *origine professionnelle*. Les cas rapportés surviennent chez des sujets que leur occupation place au contact du podophyllin. Les éruptions siègent sur les parties découvertes et ont une prédilection particulière pour la muqueuse oculaire et nasale. Nous ignorons, cependant, les circonstances étiologiques précises qui entourent leur apparition. Les deux cas rapportés par O'Donovan [132] viennent combler cette lacune.

Son premier malade était employé, depuis quelques mois, chez un droguiste, à broyer et tamiser divers produits, dont le rhizome de podophylle. Il n'avait présenté, jusqu'alors, aucune manifestation cutanée. La veille de l'apparition des symptômes, il travailla à broyer la podophylle, protégé par un masque sous lequel il avait abondamment transpiré. Le matin suivant, ses mains étaient rouges et prurigineuses; le lendemain, l'éruption se généralisa; l'œdème, la vésiculation, la formation de croûtes et de prurit l'obligèrent à quitter son travail.

Le deuxième cas concerne aussi l'employé d'un droguiste, occupé, depuis deux ans, à préparer diverses drogues. Dix-huit mois auparavant, il avait présenté, après avoir manipulé du podophyllin, une conjonctivite et une éruption localisée aux plis du coude; il dût, à ce moment, cesser son travail pendant trois semaines. Il présentait, depuis, quelques manifestations cutanées chaque fois qu'il était en contact avec la drogue; plusieurs fois, il fut obligé d'interrompre son travail. On observe, maintenant, une infiltration de la peau des avant-bras, des traces de grattage, les paumes sont rouges et desquament en larges écailles...

Ces deux cas s'observent pendant l'été; l'un des patients avait omis de prendre des mesures de protection. Le rhizome était

broyé à l'air libre, sans prendre souvent la précaution de le mouiller avant de l'introduire dans le moulin.

Ces observations de dermatoses professionnelles doivent devenir plus rares avec l'usage de broyeurs hermétiquement clos et mus mécaniquement; il n'en reste pas moins que des atteintes peuvent survenir accidentellement, touchant, en particulier, l'appareil oculaire.

Le podophyllin a-t-il agi comme irritant caustique ou comme allergène? Comment éviter de tels accidents professionnels; son usage est-il justifié en thérapeutique? Les épreuves cliniques vont, peut-être, nous permettre de répondre à ces questions.

2°. — TRAVAUX CLINIQUES ANTERIEURS

EPIDERMO-REACTIONS

C'est pour étudier les effets du podophyllin sur la peau normale que Sullivan et King [172] ont pratiqué des épidermo-réactions (patch-tests) sur la face antérieure de l'avant-bras de deux cents sujets; ils utilisèrent la résine de podophylle à 25 pour 100 en suspension dans un véhicule huileux.

Les réactions positives furent au nombre de 30 pour 100 dans un premier groupe où la durée de l'épreuve était de vingt-quatre heures, de 69 pour 100 dans un second groupe après quarante-huit heures d'application. La réponse cutanée était du type érythème, associé ou non à de l'œdème; il n'y eut pas de vésiculation.

Deux à trois mois plus tard, quarante-cinq sujets, antérieurement éprouvés, furent, à nouveau, l'objet de tests épidermiques sur l'avant-bras opposé. Vingt-deux sujets à réaction cutanée positive auparavant, présentèrent, également, une réaction identique; elle fut plus accusée pour dix d'entre eux et, chez quatre autres, il y eut réactivation des tests déjà réalisés. Les vingt-trois autres avaient eu une première réponse négative; la seconde fut positive chez cinq d'entre eux.

Les auteurs conclurent que le podophyllin est un sensibilisant de premier ordre.

Recherchant ultérieurement les réactions cutanées pour divers composants de podophyllin, Sullivan [166] put préciser que picropodophylline, podophyllorésine et quercétine ne donnent que des réponses négatives; podophyllotoxine et résine brute provoquèrent, tous deux, 8 pour 100 de réactions positives.

C'est avec une idée directrice opposée que Vilanova et ses collaborateurs [185], voulant mettre à profit, dans le traitement de l'eczéma, « l'effet desséchant » de la drogue sur l'épiderme, ont repris l'étude des réactions épidermiques au podophyllin.

Ils pratiquèrent, à cet effet, des épidermo-réactions avec de la résine à 2/100 et 1/1000 et de la podophyllotoxine aux mêmes concentrations, chez des sujets avant et un mois après traitement prolongé par ces mêmes corps. Ils soumettent chaque malade à des tests d'une durée de vingt-quatre, quarante-huit et soixante-douze heures. On peut conclure, de l'exposé de leurs résultats :

— 1° que les réponses positives sont aussi fréquentes avec la podophyllotoxine qu'avec le podophyllin brut;

— 2° qu'au cours de la seconde épreuve, le nombre des résultats positifs et négatifs est identique à celui de la première.

Malgré la nature allergique des dermatoses qu'il fut amené à traiter, il n'observa jamais de réactivation de tests à distance ou des plaques soumises à l'action thérapeutique du podophyllin.

L'auteur conclut à l'absence d'action allergisante de la drogue sur la peau humaine.

3°. — CONTRIBUTION PERSONNELLE

Dans ce débat, nous avons essayé d'apporter notre contribution personnelle. Nous allons aussi analyser brièvement les résultats

de trois séries de tests épicutanés, pratiqués avec la résine de podophylle.

Nous avons utilisé le podophyllin à la concentration de 20 pour 100 en suspension dans le l'huile de paraffine; c'est une concentration couramment utilisée sur les végétations vénériennes en particulier.

Sur la peau de la face antérieure de l'avant-bras de sujets apparemment sains, nous avons appliqué, après un léger nettoyage à l'éther, un carré de papier-filtre de 1,5 cm de côté environ, imbibé de podophyllin. Le papier était recouvert de toile gommée et débordant légèrement. Le tout était maintenu par du sparadrap.

Nous avons pratiqué trois séries de tests, d'une durée de vingt-quatre, quarante-huit et soixante-douze heures. Chaque vingt-quatre heures, nous renouvelions le papier d'épreuve pour les deux dernières catégories, observant la réaction cutanée.

— Au bout de vingt-quatre heures, il n'y eut aucune réaction.

— Au bout de quarante-huit heures, seules quelques réponses étaient douteuses; la plupart étaient négatives.

— Au bout de soixante-douze heures, on observe, dans chaque cas, une réaction érythémateuse franche, débordant souvent la zone d'application. La plaque était parfois légèrement en relief, mais jamais il ne fut observé de réaction vésiculeuse d'eczéma.

Pour préciser le type de réaction histologique, nous avons pratiqué quelques biopsies.

Au niveau des tests positifs, nous avons observé la réaction cellulaire typique au podophyllin. La vacuolisation cytoplasmique largement répandue dans les assises superficielles de la couche de Malpighi, l'accentuation des membranes cellulaires, la turgescence du cytoplasme, l'absence de pont intercellulaire jusqu'aux assises profondes, était notables. Nous avions là la caractéristique de « l'effet desséchant » du podophyllin. En aucun endroit nous n'avons observé de vésiculation, d'œdème épidermique, de spongiose, stigmates histologiques de la réaction allergique. Dans le derme,

on notait une légère congestion capillaire, témoin de la réaction érythémateuse.

Au niveau des tests négatifs, les lésions histologiques étaient nulles ou modérées; seules s'observaient de légères altérations mitotiques de type stathmocinétique; ici aussi, absence d'œdème épidermique.

Appliquée à concentration plus faible, la drogue donne une réponse cutanée beaucoup plus modérée. Nous n'avons observé aucune réaction, même après soixante-douze heures d'application de podophyllotoxine à 1/1000. Les modifications histologiques cutanées furent minimes.

4°. — COMMENTAIRES

a) DES RESULTATS DES EPIDERMO-REACTIONS

Nombre de faits plaident en faveur de l'action irritante toxique du podophyllin.

King et Sullivan trouvent un nombre plus important de réactions positives pour les tests de quarante-huit heures que pour ceux de vingt-quatre heures. La même constatation est faite par Vilanova et par nous-même. La réaction est donc directement *proportionnelle à la durée d'application.*

Sullivan [166], pratiquant des épidermo-réactions avec des doses et des concentrations plus faibles de résine (0,001 cc de solution à 1 et 10 pour 100), ne trouve plus que 8 pour 100 de réactions positives. Vilanova n'obtient aucune réponse positive avec la résine à 1/1000 et seulement 8 pour 100 avec la podophyllotoxine à 1/1000, au bout de soixante-douze heures d'application. Nous-même n'avons pas noté de réaction à soixante-douze heures d'application épidermique de podophyllotoxine cristallisée à 1/1000. La réaction est donc directement proportionnelle à la *concentration* de la drogue.

Le type de réaction fut toujours érythémateux, parfois érythémato-œdémateux. Jamais il ne fut observé la formation de vési-

cule ponctuée d'eczéma ; les réactions n'étaient pas prurigineuses.

Il s'agit donc de réaction de type érythémateux simple en rapport direct avec la durée, la dose et la concentration. Ces faits sont éloignés des réactions de type allergique, où la « dose seuil » est toujours minime, où la réaction positive est prurigineuse et vésiculeuse.

*
**

Le résultat des *examens histologiques* vient, sans conteste, soutenir cette notion.

Sullivan et King [172], de l'analyse histologique des lésions cutanées obtenues par les tests, pensent, les premiers, que la perte des ponts intercellulaires des assises épineuses, l'accentuation des membranes cellulaires, peuvent être interprétées comme un effet desséchant (drying-effect).

Pour éprouver cette hypothèse, ils appliquent la drogue sur la peau d'un patient présentant un eczéma étendu. Ils choisissent deux plaques symétriques, d'intensité à peu près égale, sur chaque avant-bras. Il appliquent, à l'une, la résine de podophylle ; vingt-quatre heures après, ils examinent microscopiquement la lésion traitée et la lésion de contrôle. Le contraste entre les deux fragments était frappant. La coupe de contrôle révélait spongiose, vésiculation et œdème ; la zone traitée, au contraire, montrait une diminution de la spongiose, la disparition des espaces intercellulaires et des ponts fibrillaires.

Vilanova constate, dans les mêmes conditions, des lésions identiques. Avec la podophyllotoxine, il note, en outre, que certaines membranes des cellules filamenteuses disparaissent, ces cellules altérées fusionnent en une masse, au milieu de laquelle se creusent de grandes cavités vides ou contenant seulement quelques débris cellulaires. Les lésions, dit-il, ont une apparence de dessiccation qui les opposent nettement à la spongiose.

Nous avons noté nous-même l'effet « desséchant » du podophyllin, prédominant dans les couches supérieures de l'assise filamen-

teuse, au niveau même où s'observent, avec le maximum de fréquence, les lésions cellulaires pycnotiques.

Nous pouvons donc conclure, des résultats de ces tests épicutanés, que ni l'observation clinique, ni l'étude histologique ne sont en faveur d'un effet allergisant épidermique du podophyllin. Il n'y a qu'une corrélation étroite entre les effets toxiques de la drogue et les réactions cutanées érythémateuses.

b) DES OBSERVATIONS DE DERMATOSES PROFESSIONNELLES

Certains faits, cependant, méritent d'être discutés.

Ceux, rapportés par SULLIVAN, de réaction cutanée plus intense après une deuxième épreuve et de « réactivation » d'un test déjà disparu à l'occasion d'un second test pratiqué à distance du premier.

Il peut s'agir, dans le premier cas, d'une dose supérieure de réactif, ou d'une absorption épidermique plus importante; les tests épicutanés ne peuvent faire, en effet, l'objet de dosage précis du corps mis au contact. Le lieu d'application, le moment, la présence ou non de sueur, doivent entrer en considération dans l'interprétation des résultats.

Pour le second cas, il semble réellement s'agir d'une réaction allergique. Il n'a pas été, cependant, pratiqué d'examen histologique.

1. — *Problème de l'allergie appliqué au podophyllin*

Le problème est, ici, plus complexe, puisqu'il oblige à discuter la conception de l'*allergie*. Il faut envisager, ici, dans leurs corrélations, « l'exposition » au produit excitant d'une part, la « disposition » du sujet sur lequel il s'exerce, de l'autre (DIAZ - JIMENEZ) [42].

— Certains corps ont, de par leur nature (végétaux) ou leur constitution chimique, un effet eczématogène direct dès le premier contact ou rapidement apparent après contact répété et sensibilisation. Le type peut en être fourni par les sulfamides en appli-

cation locale ou par le chlorhydrate de paraphénylène-diamine des teintures capillaires. On peut dire que tout sujet normal est à même de se sensibiliser ou de l'être d'emblée à de tels excitants.

— D'autres corps sont rarement des allergènes; pour qu'ils le deviennent, il faut, d'une part, des circonstances étiologiques particulières, de l'autre une disposition spéciale du sujet, qui est la mystérieuse « constitution allergique ». Analysons, rapidement, pour le sujet qui nous intéresse, les circonstances de la sensibilisation.

L'hypersensibilité peut se manifester dès le premier contact; il s'agit, alors, d'idiosyncrasie. Dans la règle, elle ne se manifeste qu'à la longue, après contacts répétés. C'est dans les dermatoses professionnelles que ces circonstances se retrouvent dans les conditions les plus favorables.

En outre, la sudation de la peau peut favoriser la pénétration d'un antigène liposoluble.

L'absence de soins de propreté permet un contact prolongé de la substance nocive avec la surface cutanée, favorisant ainsi sa pénétration. Leur exagération, d'un autre côté, constituée par le décapage cutané par des substances dégraissantes, l'usage exagéré de savon joint au traumatisme du brossage, peut aussi être un facteur favorisant.

La manifestation clinique la plus typique de cette réunion de circonstance est la dermatite de contact professionnelle.

*
**

Un mode de pénétration de l'antigène, pour être de recherche plus négligée en pathologie dermatologique, n'en est pas moins d'importance considérable. C'est le contact muqueux, qu'il s'agisse de muqueuse oculaire, respiratoire ou digestive.

C'est ici qu'il faut faire intervenir les notions nouvelles sur l'allergie, apportées par Coca [27] et Sulzberger [173] et reprises, récemment, par Bazex [10], les appliquant aux dermatoses professionnelles.

Ils précisent, d'une part, le type d'allergie précédemment décrit : allergie épidermique, provoquée par un réactogène précis, dont la manifestation essentielle est l'eczéma vésiculeux; elle est mise en évidence par l'épidermo-réaction.

Ils en séparent nettement l'allergie atopique ou « atopie », se manifestant chez des sujets à lourde charge héréditaire. Elle est caractérisée par des manifestations cliniques polymorphes englobant asthme, urticaire, rhume des foins, prurigo et eczéma. Mais l'eczéma serait, ici, de pathogénie différente de l'eczéma de contact. L'antigène à localisation primitive humorale pénétrant dans les cellules épidermiques, à travers l'assise basale, provoquant des altérations histologiques identiques mais ayant une tout autre signification biologique.

La mise en évidence de cette atopie humorale peut se faire par l'épreuve de la transmission passive de Prausnitz-Küstner, ou, plus commodément, par cuti ou intra-dermo-réaction; ces épreuves permettent d'apporter l' « atopène » au contact des cellules dermiques où se réalise le choc antigène-anticorps. La réaction positive se manifeste, au bout de quinze à trente minutes, par l'œdème dermique de type urticarien; la réaction est fugace, s'effaçant au bout d'une heure environ.

2. — *Essai d'application aux dermatoses professionnelles et aux incidents thérapeutiques du podophyllin*

Ainsi, à la lueur de ces notions, nous pouvons, maintenant, expliquer, à la fois, les observations de dermatose professionnelle rapportées dans la littérature et les résultats, apparemment contradictoires, des épidermo-réactions.

Les cas de *dermatose professionnelle* par le podophyllin peuvent dépendre de plusieurs mécanismes.

Il peut s'agir de simples phénomènes caustiques pour des concentrations élevées de podophyllin (cas de Bentley).

Il peut s'agir de manifestations allergiques épidermiques pour des sujets prédisposés, où la pénétration de l'antigène est favorisée par l'absence de soins de propreté ou par la sudation, dans les cas rapportés pendant la saison chaude (cas 1 de Donovan).

Il peut s'agir, enfin, de manifestations atopiques où, chez des sujets prédisposés, l'antigène a pénétré par voie muqueuse (respiratoire) pour provoquer des manifestations de longue durée (cas 2 de Donovan).

Les *tests épidermiques* doivent être interprétés comme des réactions toxiques, où est entré en jeu l'effet subtil du podophyllin sur les cellules en mitose ou une action brutale sur les cellules épineuses adultes. Chez des sujets de constitution hyperergique, les simples tests ou des applications thérapeutiques peuvent, exceptionnellement, entraîner une sensibilisation.

Conclusion

Quelles sont les déductions pratiques que l'on peut retirer de ces faits?

Etant donné la grande sensibilité de la muqueuse oculaire, il faut éviter tout contact avec le podophyllin; après Hutchinson, Chiari [23] et, plus récemment, Rosner [149] ont mis l'accent sur les graves désordres que peut provoquer la drogue atteignant accidentellement la conjonctive. Il faut donc se garder de traiter par ce moyen toute lésion proche de l'œil; il faut, aussi, veiller à ne pas l'y apporter par des mains souillées à son contact. Ces précautions étant prises, le podophyllin ne présente aucun danger en thérapeutique clinique courante. Elles sont, cependant, assez impératives pour faire réserver au médecin la surveillance précise du traitement.

Dans quelques cas, on peut se trouver devant un sujet de constitution allergique, qu'il s'agisse d'idiosyncrasie ou de sensibilisation acquise. Ces faits sont communs à la grande majorité des drogues. Il est, toutefois, recommandable, avant d'entreprendre

un traitement de longue durée ou nécessitant des doses élevées de podophyllin, d'éprouver, par des tests épicutanés, l'état allergique du sujet vis-à-vis de cette substance.

Ce n'est que dans des conditions exceptionnelles aujourd'hui, du fait des précautions prises dans la fabrication du podophyllin, que l'on rencontrera des cas de réaction atopique au podophyllin. Il faudrait, alors, pour s'en assurer, pratiquer une cutiréaction au podophyllin, à la recherche de la papule urticarienne d'apparition précoce.

*
**

Nous pouvons conclure en disant que le podophyllin n'a pas de pouvoir allergique particulier ; que son action irritante n'est pas à négliger, en particulier sur la muqueuse oculaire. Maniée avec prudence et judicieusement, la drogue ne doit pas être à l'origine d'accidents.

CHAPITRE VI

ACTION DU PODOPHYLLIN SUR LES TUMEURS BÉNIGNES

L'essai original du podophyllin, en application locale, date de Kaplan [90], en 1942. Sans donner les raisons qui l'incitèrent à utiliser une telle thérapeutique, il fait part des résultats excellents qu'il obtint chez vingt patients, porteurs de végétations vénériennes. Il pense, ainsi, avoir trouvé le traitement réellement spécifique de ces lésions.

Cette publication n'eut pas un retentissement considérable. L'application de podophyllin n'en constituait pas moins le traitement de routine des condylomes acuminés à New-Orléans; si bien que, la même année, un groupe d'urologues [175] de cette ville appliquèrent cette méthode avec succès dans le granulome inguinal.

Il fallait, en somme, les circonstances particulières créées par l'état de guerre aux Etats-Unis, pour que Culp, Magid et Kaplan [39] donnent à leurs recherches une plus grande portée. Dans un camp militaire, au Texas, ils soumettent à cette nouvelle thérapeutique un grand nombre de cas, permettant ainsi d'apporter, en 1944, confirmation de son efficacité par d'imposantes statistiques.

Dès lors, le nombre des publications sur ce sujet ne va cesser de s'accroître aux Etats-Unis et hors de leurs frontières. Elles s'attachèrent, d'emblée, à élucider le problème de l'action du podophyllin sur les végétations vénériennes et les verrues vulgaires.

En Angleterre, d'abord Mac Gregor [120], puis Cohen [28], confirment ces premiers résultats. A la fin des hostilités, sous l'impulsion de Touraine [176] en France, la méthode s'étend en Europe. P.-J. Michel [128], de Lyon, inspire la thèse de M.-L. Chatain [22], en 1946. Pour ne nommer que les travaux principaux, nous pouvons encore citer ceux de Piérard et Legros [139] en Belgique, de Simons aux Pays-Bas [155], d'Ayala [6], de Rizzi [146], de Buccellato [21] en Italie, de Wyss-Chodat [198] en Suisse, d'Emanuel et Varning [55], de Trolle [180] en Scandinavie, de Vilanova et Cardenal [184], de Conejo-Mir [30] en Espagne, de Cordero [32] en Argentine.

Rapidement, à la suite de Kurtin et Yontef [104], on eut l'idée d'essayer le podophyllin dans le traitement des verrues plantaires; Barefoot [8] obtient la régression d'une éruption de Molluscum contagiosum. Le podophyllin fut encore utilisé dans les papillomes vésicaux et d'autres tumeurs bénignes, telles que le botryomycome, le granulome inguinal.

Dès que la podophyllotoxine fut isolée d'une manière satisfaisante, Sullivan, Friedman et Hearin [170] l'utilisèrent dans les mêmes indications avec des résultats identiques.

Nous voulons donc passer d'abord en revue les principaux travaux publiés et en retirer des notions théoriques et pratiques sur l'action du podophyllin dans les tumeurs bénignes. Nous analyserons, successivement, le problème du traitement par cette méthode des végétations vénériennes, des verrues vulgaires disséminées ou localisées à la région plantaire, du granulome inguinal, du botryomycome, du molluscum contagiosum.

Nous ferons part, ensuite, de nos observations personnelles, sachant bien qu'il est difficile d'apporter une contribution originale à un sujet sur lequel tout, ou presque tout, a déjà été dit.

1. — VEGETATIONS VENERIENNES

Dans son travail original, KAPLAN analyse d'abord le problème étiologique des condylomes acuminés. Il ne peut en préciser l'origine, après avoir seulement éliminé la syphilis et noté les conditions favorisantes que constituent les sécrétions purulentes d'origine utérine ou vaginale. Le siège habituel de ces tumeurs végétantes bénignes est la vulve, chez la femme, et le sillon balano-préputial, chez l'homme; elles peuvent atteindre aussi vagin, col utérin, périnée, muqueuse anale et marge de l'anus. De diagnostic aisé, elles résistent ou récidivent après des thérapeutiques variées, telles que nécrose chimique, cautérisation, radiothérapie.

La *technique* décrite a l'avantage de la simplicité. Elle consiste à appliquer, sans excès, à l'aide d'un écouvillon de coton, sur toute la masse condylomateuse, du podophyllin en suspension à 25 pour 100 dans de l'huile minérale.

Six à huit heures après l'application, le patient, dit KAPLAN, ressent une douleur, assez vive dans quelques cas pour nécessiter l'usage de codéine ou de morphine. Douze heures après, survient une réaction inflammatoire et, vers le deuxième ou le troisième jour, le condylome commence à disparaître et la douleur cesse. Vers le quatrième jour, la végétation a disparu; il n'y a pas de cicatrice. Une seule application suffit habituellement. Les solutions du podophyllin plus faibles demandent des applications répétées. Sur vingt malades ainsi traités, tous ont été guéris. Sur douze femmes, huit étaient enceintes.

A cette première observation, il ne fut, par la suite, ajouté que des détails.

CULP, MAGID et KAPLAN [39], traitant une centaine de soldats, insistent sur l'intérêt du traitement ambulatoire que permet ce mode thérapeutique. Seuls, certains cas compliqués de balanite avec phimosis réclamèrent une circoncision. Ils notent l'inutilité de la circoncision comme traitement préventif des condylomes, ainsi que certains l'avaient préconisé : quatre de leurs patients avaient déjà subi cette intervention.

Une seule application suffit pour quatre-vingt-quatorze des cent patients. Cinq en demandèrent deux et, dans un cas, trois applications furent nécessaires. Il s'agissait, dans ce dernier, de végétations du méat uréthral. Il n'y eut pas de réaction de la peau normale avoisinante, malgré la libéralité en drogue que réclament les végétations étendues. Deux récidives répondirent d'une manière aussi satisfaisantes à une nouvelle application.

Dans quelques cas, ces auteurs utilisèrent, à la place de la suspension huileuse, une pâte obtenue en mélangeant la poudre brute à de l'eau en quantité suffisante pour obtenir la consistance désirée. Cette méthode aurait l'avantage de permettre une meilleure localisation de la drogue sur les lésions à traiter. Les résultats furent aussi bons qu'avec la méthode précédente.

Un condylome périnéal ayant résisté à diverses thérapeutiques, y compris l'excision chirurgicale, disparaît après deux applications à cinq jours d'intervalle.

Par comparaison, d'autres thérapeutiques, telles que l'utilisation du nitrate de mercure, nécessitèrent des applications renouvelées, entraînant des ulcérations douloureuses, longues à cicatriser. L'électro-coagulation nécessite une anesthésie et provoque un long retard à la cicatrisation.

Sur deux cents cas analysés par Culp et Kaplan [38], ces auteurs maintiennent la concentration de 25 pour 100 qui leur a paru la plus efficace. Ils pensent que l'action du podophyllin est due à son pouvoir irritant, provoquant un spasme des petits vaisseaux irrigant le condylome. Ce spasme prolongé entraînerait ischémie, nécrose et escarrification. La vascularisation, plus délicate, du condylome que celle du tissu normal adjacent, serait plus sensible à l'action irritative de la drogue; ainsi s'expliquerait la spécificité d'action du podophyllin.

Chez une femme enceinte près du terme, ils pensent avoir évité une césarienne par la guérison rapide de végétations qui obstruaient littéralement le vagin.

Haber [78] propose, pour éviter la douleur et l'irritation des tissus avoisinants, de les protéger par une pommade épaisse à

l'oxyde de zinc. Il applique, ensuite, sur la lésion du podophyllin à 5 pour 100 dans de l'acide tannique en poudre. Cette méthode nécessite plusieurs applications à un ou deux jours d'intervalle.

La pâte, faite avec la résine de podophylle et de l'eau à parties égales, semble moins efficace à Touraine [178] que la suspension huileuse.

Anderson [2], pour permettre au podophyllin de rester localisé à la lésion traitée, utilise une teinture alcoolique de résine à 10 pour 100 et obtient des résultats satisfaisants. Il protège la région avoisinante par la pâte de Lassar. Marks [125], pour un but analogue, propose l'emploi de résine à 15 pour 100 dans la teinture de benjoin.

Pour éviter l'irritation cutanée ou muqueuse des zones saines entourant les végétations, Sullivan et King [172] les nettoient soigneusement avec un écouvillon de coton sec après l'application de résine; ils appliquent, ensuite, un pansement protecteur. Ils conseillent, en outre, un savonnage soigneux douze heures après. Le minimum utile du temps d'application leur paraît être de huit heures.

Les aspects histologiques des condylomes traités sont par eux analysés. Ils notent la grande fréquence des lésions dégénératives et la rareté des cellules spécifiques du podophyllin. Le mécanisme d'action cytotoxique de la drogue ne fait, pour eux, aucun doute.

L'utilisation de teinture alcoolique à 20 pour 100 leur paraît avantageuse à plus d'un titre : meilleure localisation de la drogue, plus grande rareté des réactions inflammatoires. Sur une statistique importante, les résultats furent supérieurs à ceux de la suspension huileuse.

Par ailleurs, Sullivan, Friedman et Hearin [170] obtiennent des résultats identiques à ceux du podophyllin avec la podophyllotoxine brute ou cristallisée. Pour bien prouver que la podophyllotoxine constitue l'élément actif, ils éprouvent l'effet sur les végétations du podophyllin en solution alcaline. L'absence d'action

curative est due au fait de l'hydrolyse que subit la podophyllotoxine transformée ainsi en acide podophyllique inactif. Quercétine, picropodophylline et podophyllorésine sont, aussi, inefficaces.

Les tentatives de preuve, par Sullivan [166], d'une action virulicide du podophyllin, ont été arrêtées par des difficultés insurmontables.

COMMENTAIRES. — OBSERVATIONS PERSONNELLES

La méthode de traitement des végétations vénériennes que Kaplan a découverte et fait connaître est, sans conteste, d'un intérêt considérable. Il n'y a, pour s'en convaincre, qu'à considérer l'attention qu'elle a retenue dans le monde entier. Le podophyllin a détrôné, à l'heure actuelle, tous les traitements autrefois utilisés. Cette méthode constitue, maintenant, le traitement de routine des condylomes acuminés dont les avantages sont nombreux et les échecs réels rares.

Nous-même, étant donnée la fréquence de cette dermatose végétante de la région ano-génitale, avons eu l'occasion d'en traiter de nombreux cas à la clinique des maladies cutanées et au service d'hospitalisation des prostituées. En rapporter les observations en détail serait non seulement fastidieux, mais encore inutile. Nous voulons, cependant, apporter quelques éléments d'ordre pratique ou théorique, que nous avons été à même de préciser.

L'*étiologie* virale des végétations vénériennes est, à la suite des travaux de Serra [154], admise, aujourd'hui, par tout le monde. Les recherches d'ordre bactériologique n'ont, cependant, pas encore abouti à leur isolement.

Le *diagnostic* clinique en est aisé. Leur aspect, leur consistance, leur mode d'implantation ne doit pas permettre la confusion avec l'épithélioma végétant ou les syphilides papulo-hypertrophiques de la période secondaire. Le diagnostic de condylome plat s'ap-

puierait, au besoin, sur les réactions sérologiques et la découverte d'autres manifestations cliniques de la période secondaire. L'association de ces deux types de condylomes n'est, d'ailleurs, pas exceptionnelle et nous pouvons, avec Dexter et Rockwell [41], proposer une nouvelle méthode de diagnostic : le podophyllin fait rapidement régresser les condylomes acuminés, tandis qu'il reste sans action sur les condylomes plats.

Un seul type clinique peut présenter quelques difficultés diagnostiques. Des *micro-végétations*, en nappes plus ou moins étendues, peuvent être malaisées à mettre en évidence; elles sont, parfois, aperçues seulement à jour frisant, donnant l'aspect de balanite ou de vulvite papillomateuse. Cet aspect est souvent la première manifestation d'une récidive extensive; il importe de le reconnaître assez tôt.

De préférence à la suspension huileuse de podophyllin, nous utilisons la *solution alcoolique*. La concentration de 20 pour 100 dans l'alcool à 95°, préconisée par Sullivan est inutile. Il s'agit là d'une solution largement saturée. La concentration de 10 pour 100 correspond à la solubilité habituelle de la résine dans l'alcool à 95°.

Cette teinture a l'avantage de ne pas se répandre sur les régions environnantes; il suffit de laisser évaporer la solution appliquée pendant quelques minutes à l'air libre. On peut, avec plus de précision, localiser l'application et obtenir, de ce fait, une concentration plus grande au lieu désiré. De ce fait, encore, les muqueuses, plus sensibles à la drogue que la peau normale, ne sont pas atteintes et les incidents inflammatoires deviennent exceptionnels. L'application de la solution alcoolique est indolente. Nous n'avons même plus de raisons d'ordonner le nettoyage huit à douze heures plus tard des zones ainsi traitées. Nous n'avons jamais observé de complications.

La *suspension huileuse* de podophyllin à 25 pour 100 dans l'huile de paraffine doit être agitée avant chaque application, de manière à la rendre homogène. Si nous l'utilisons, nous préférons faire placer, ensuite, un pansement qui protège les tissus

sains avoisinants et qui a surtout l'avantage d'empêcher la souillure des sous-vêtements. Le pansement est rejeté au bout de huit heures environ, en même temps que le sujet lave, à l'eau et au savon, la zone d'application. Le poudrage au talc ou à l'oxyde de zinc nous a paru inutile. En cas de végétations vaginales ou cervico-utérines, nous faisons prendre, huit heures après le traitement, une injection à l'eau savonneuse.

Nous pensons que, malgré la simplicité de cette thérapeutique, l'usage du podophyllin doit être strictement *réservé au praticien*; on peut, ainsi, dans la mesure du possible, éviter que le patient, par ses mains souillées, apporte la drogue au contact de la muqueuse oculaire. Ainsi reste réservée la responsabilité médicale en cas de réactions dont nous avons signalé les dangers.

Les végétations *endo-urétrales* ou *méatiques* réclament, en général, plusieurs applications. Malgré la précaution de faire uriner le patient avant l'application, le podophyllin est trop rapidement éliminé par les sécrétions urétrales ou une miction intempestive. On peut utiliser la solution alcoolique; l'application, ici aussi, en est indolore.

Seules, les applications vaginales ont, chez certaines femmes, été douloureuses. Elles ne nécessitent pourtant pas d'anesthésie et nous n'avons jamais eu l'occasion d'utiliser des calmants. Le traitement de végétations de la muqueuse anale n'a provoqué aucune réaction douloureuse ni prurigineuse. Il est, naturellement, recommandé de ne pas utiliser la solution alcoolique pour les végétations du scrotum.

En cas d'applications multiples, nous les espaçons de quatre à cinq jours. Cette répétition est nécessaire, en particulier pour les végétations cornées, hyperkératosiques, coïncidant avec un aspect étalé, papuleux, assez éloigné en somme de l'aspect habituel des papillomes. L'usage, ici, de suspension huileuse de podophyllin, comme certains le préconisent, ne nous a pas paru nécessaire. Si la végétation a besoin d'être ramollie, une application préparatoire de vaseline simple ou de vaseline salicylée remplit un rôle identique à celui de l'huile de paraffine.

Nous avons observé, évidemment, des *récidives*. Elles nous ont paru plus fréquentes chez les prostituées, fait aisément explicable par les circonstances étiologiques particulières. Nous pensons, cependant, que les récidives sont dues, pour une grande part, à ce que quelques éléments ont échappé au traitement. Il est donc nécessaire, pour toute végétation vénérienne, de pratiquer un examen soigneux de la cavité vaginale, du col utérin, de l'urètre, du canal anal, à la recherche de lésions pouvant passer inaperçues et être à l'origine d'une nouvelle extension.

Ces récidives ont surtout été observées chez les *femmes enceintes*. Nous avons eu, dans ces cas, un certain mal à en venir à bout. Le seul inconvénient, d'ailleurs, fut la nécessité d'applications répétées. Le podophyllin ne présente aucun danger pour la grossesse. Nous n'avons pu élucider, malgré nos recherches bibliographiques, les raisons de cette fréquence des papillomes vénériens chez les femmes enceintes. Une influence hormonale, citée par quelques auteurs, ne nous apporte aucun élément utilisable en pratique.

Les deux cas que nous avons été à même de suivre eurent l'un trois, l'autre quatre récidives pendant les quatre derniers mois de leur grossesse. Nous les attribuons, d'une part, au fait que ces femmes, porteuses de nombreuses végétations, ne se sont pas soumises aux contrôles d'action de la drogue nécessaires. Quelques végétations persistèrent, sans doute, qui furent à l'origine des récidives. D'autre part, leur état de grossesse avait une influence certaine : pour l'une, toute végétation avait spontanément disparu quinze jours après l'accouchement, lors d'un examen pratiqué à ce moment; pour l'autre, il ne persista que quelques végétations isolées, qui disparurent définitivement par une dernière application.

Nous avons signalé, en leur temps, les *avantages* que présente cette méthode sur les traitements proposés jusqu'ici. Curetage, ligature, galvano ou diathermo-coagulation sont douloureux et nécessitent une anesthésie; ils laissent, après eux, des plaies muqueuses ou cutanées longues à cicatriser et d'infection facile. La

radiothérapie, indolore, peut être la cause de radio-dermite, du gland en particulier, d'épilation inesthétique; reste encore le danger d'une action ovarienne chez la femme; elle est, évidemment, contre-indiquée chez la femme enceinte. Nous signalons, pour mémoire, les difficultés des essais de vaccinothérapie préconisés par Biberstein; ils auraient le seul avantage de constituer un traitement étiologique.

Le *mode d'action* du podophyllin sur les papillomes vénériens n'a plus à être élucidé. Les notions histologiques que nous avons développées suffisent à en rendre compte. Le blocage des mitoses des nombreuses cellules en cinèse, les lésions de dégénérescence pycnotique des cellules au repos expliquent la rapide régression tumorale. A l'appui de ce mécanisme cellulaire, viennent s'ajouter les observations de King et Sullivan [102], obtenant des résultats identiques ou supérieurs avec la colchicine. Bourg et J. Dustin [17], utilisant des onctions bi-quotidiennes de 2 cm² d'une pommade à 0 g 05 pour 100 de colchicine, obtiennent la régression considérable de papillomes vulvaires. L'analyse histologique leur montre un blocage métaphasique de 92 pour 100 des cellules au bout du neuvième jour. Mais la colchicine, d'action plus forte et plus passagère, paraît douze fois plus toxique à Sullivan.

Nous avons, en somme, énoncé les avantages considérables que présente cette méthode de traitement des papillomes vénériens sur ses devancières. A son actif, il faut citer sa simplicité, son indolence, ses succès, son innocuité moyennant quelques précautions fort simples.

Sans prétendre à la qualité d'un traitement étiologique, le podophyllin n'en constitue pas moins, à l'heure actuelle, comme le pensait Kaplan, la *thérapeutique spécifique des végétations vénériennes.*

2. — VERRUES VULGAIRES

A la suite des résultats spectaculaires obtenus grâce au podophyllin sur les papillomes vénériens, de nombreux auteurs eurent

évidemment l'idée d'en essayer l'action sur les verrues vulgaires. Aussi bien les verrues ne sont que des papillomes siégeant sur les zones sèches de l'organisme, leur aspect histologique est semblable, en dehors de la couche cornée épaissie de la verrue ordinaire.

Ici, pourtant, les résultats thérapeutiques furent divers. Culp et Kaplan [38] signalent, les premiers, l'échec du podophyllin sur quelques verrues. Mac Gregor [120], cependant, vient à bout d'une éruption profuse de verrues de la barbe et du menton d'un de ses patients. Quatre semaines de traitement et quinze applications firent disparaître d'abord quelques verrues isolées, enfin l'agglomérat des papillomes du menton qui avaient, jusqu'alors, résisté à toute thérapeutique. Il insiste, cependant, sur la résistance de ces lésions, nécessitant l'usage de pansements pour permettre à la drogue de rester plus longtemps en contact.

Entre les mains de Frank et de W. Cohen [59], l'utilisation de véhicules pénétrants n'a pas abouti à guérir plus d'une verrue sur quinze. Cette disparition est, d'ailleurs, par eux, attribuée aussi bien à la disparition spontanée qu'à la suggestion. La macération préalable, par un emplâtre à l'acide salicylique à 40 pour 100 ou le curetage de la surface cornée, ne leur a pas davantage assuré le succès. Nous notons, cependant, un élément qu'ils semblent avoir ignoré. Le véhicule qu'ils utilisent contient une base sodique; la podophyllotoxine avait donc été préalablement hydrolysée en acide podophyllique inactif. On ne peut mettre ces échecs au passif de la thérapeutique.

Plus précieuses sont les analyses de King et Sullivan [102]. *L'étude histologique* des verrues traitées sans succès par le podophyllin montre l'absence d'action cytologique sur la couche filamenteuse et l'assise basale. Seules, quelques lésions cellulaires sont visibles sur le bord latéral de la verrue où la couche de kératine est la plus mince. Ainsi, s'explique l'effet du podophyllin sur quelques verrues, qui se détachèrent à leur base sans aucune régression de taille ou modification dans leur aspect.

La présence de *cellules vacuolisées* dans les verrues, ne suffit

d'ailleurs pas à rendre compte de l'effet du podophyllin. Des aspects cellulaires semblables aux lésions dégénératives provoquées par la drogue ont été observées, en dehors de toute thérapeutique, par Dubreuilh, Lipschutz [110] et Gans [60] sur les verrues vulgaires, par Waisman et Montgomery [188] sur les verrues planes et le nœvus épithélial. Cet aspect, d'ailleurs, peut être rapproché des vacuolisations cellulaires observées par Wise et Satenstein [196], Sullivan et Ellis [169] dans l'épidermodysplasie verruciforme ou encore des « corps ronds » ou des « cellules à manteaux » de la dyskératose folliculaire de Darier.

Sur le *plan clinique*, King n'essuya que des échecs sur les verrues traitées par la suspension huileuse habituelle de podophyllin. Il obtint, cependant, quinze guérisons sur cent cas traités par la résine en solution alcoolique à 20 pour 100. Le fait que la teinture fut plus efficace lui permet d'espérer que l'emploi d'un véhicule pénétrant, mais ne détruisant pas les principes actifs du podophyllin, puisse constituer un mode thérapeutique efficace.

Ayres [7] obtint quelques résultats avec de la résine à 25 pour 100 dans l'acétone, après avoir fait agir l'acide monochloracétique. Andrews [3] préconise l'application de résine à 2 pour 100 dans du cold-cream, grâce à laquelle il obtint quelques succès dans les verrues de la face. Smith [158], dans un cas identique, utilise avec de bons résultats la résine à 20 pour 100 dans du collodion. Dans des conditions diverses, Wyss-Chodat [198] cite quelques succès avec l'application de podophyllin consécutif au curetage de la couche cornée; tandis que Contreras [31] pratique, préalablement, une électro-coagulation superficielle.

***

Les *verrues planes juvéniles* ont guéri, entre les mains de Kaalund-Jorgensen [89], par l'application, pendant vingt-quatre heures, d'un onguent de podophyllin à 25 pour 100, recouvert d'un pansement occlusif. Les verrues se ramollissent par macération et sont aisément extirpées par curetage. Un cas de Jensen

[88], a nécessité plusieurs applications : en trois semaines, la guérison a été obtenue par curetage, sans cicatrice, au prix d'une légère et passagère réaction inflammatoire.

*
**

Une mention spéciale doit être réservée aux *verrues plantaires*. Cette localisation douloureuse, d'une chronicité désespérante, récidive fréquemment malgré des traitements souvent dangereux. Sa fréquence, sa contagiosité, le fait qu'elle survient surtout chez les enfants, ajoute encore aux difficultés thérapeutiques.

L'élément important, ici, est de découvrir un traitement ambulatoire, permettant au sujet de conserver une activité normale. Excision chirurgicale ou curetage, qui, par ailleurs, nécessitent une anesthésie difficile à conduire,, ne le permettent pas. Les applications de caustiques chimiques sont lentes, douloureuses, fastidieuses et souvent suivies de récidives. La radiothérapie réclame des mains particulièrement expérimentées. Les récidives sont fréquentes lors de traitements insuffisants; une dose trop importante laisse, après elle, une ulcération douloureuse à cicatrisation problématique. Elle n'a, de toutes façons, d'indication que pour les verrues solitaires ou situées du moins isolément à une certaine distance les unes des autres. La cryothérapie, enfin, est une méthode délicate et de longue durée.

Le podophyllin pouvait-il constituer, ici, un traitement ambulatoire, efficace, indolent et sans danger, applicable à tous les types de verrues plantaires?

Une simple application superficielle ne peut, évidemment, pas traverser l'anneau corné qui entoure et, parfois, recouvre la verrue.

Pour pallier cet inconvénient, Kurtin et Yontef [104] proposent la technique suivante. La carapace cornée est rognée jusqu'à apparition d'un saignement, que l'on arrête par simple pression. La peau avoisinante est protégée par du collodion sur un rayon de 1 à 2 centimètres. On dépose, alors, une goutte de

podophyllin en suspension huileuse dans la concavité laissée par le curetage; le tout est recouvert d'une bande adhésive.

Le patient peut et doit poursuivre son activité, une légère douleur survient, en général, vers le deuxième ou le troisième jour. Le pansement et l'application du podophyllin sont renouvelés le huitième jour, après parage de la lésion, ablation des tissus mortifiés.

Au bout de deux ou trois applications, on obtient une cavité nette où la pression ne réveille aucune douleur. La guérison complète survient alors rapidement.

Le nombre des traitements nécessaires varie essentiellement avec le type de verrue. Trois à quatre applications, en moyenne, ont été suffisantes.

Ce mode thérapeutique a particulièrement été utile pour les verrues en mosaïque. Ces auteurs rapportent, sur une série relativement restreinte, 60 pour 100 de guérisons.

Duthié et Mac Callum [53] utilisent une technique assez voisine. Après grattage ou ablation au bistouri de l'anneau d'hyperkératose, est appliqué du sparadrap. Ce pansement occlusif permet la macération et la disparition de la couche cornée qui enserrait la verrue; de ce fait, la douleur disparaît. Au bout de quelques jours, la verrue prend l'aspect d'un condylome acuminé. Cet aspect est favorable à l'application du podophyllin. On recouvre alors à nouveau de sparadrap; les pansements sont renouvelés à des intervalles de une à deux semaines. Ce traitement est de longue durée, mais n'a provoqué aucune complication. Les résultats en sont assez satisfaisants, comme l'indique une statistique de 92 pour 100 de guérisons.

Commentaires

Il y a donc une différence considérable entre les nombreux échecs rencontrés aux cours des essais du podophyllin sur les verrues vulgaires et son efficacité constante sur les papillomes vénériens. L'explication en est très simple. La condition néces-

saire à l'efficacité de la drogue est de pénétrer assez profondément jusqu'aux assises cellulaires, point de départ de la papillomatose. La carapace de kératine des papillomes cornés vient opposer une barrière difficilement franchissable par le podophyllin. Le véhicule de la résine a donc, ici, une grande importance. La meilleure pénétration de la solution alcoolique rend compte des meilleurs résultats obtenus par SULLIVAN que par la suspension huileuse habituelle. Il faut, par ailleurs, écarter les bases sodiques ou potassiques qui détruisent la podophyllotoxine.

Il est donc bien présomptueux de s'appuyer, comme le fait MAC CARTHY [119] sur cette différence d'action, pour en déduire la nature différente des papillomes cornés et des végétations vénériennes. Aussi bien les travaux de SERRA [154] et de VAN ROOYEN [181] apportent une démonstration suffisante de l'identité des deux types de papillomes.

Le problème pratique qui se pose est donc la destruction de cette barrière de kératose. L'action des kératolytiques habituels est lente et souvent insuffisante. Le curetage superficiel est plus efficace, mais douloureux et provoque un saignement difficile à tarir, gênant l'application de la drogue.

L'application simple de solution alcoolique de podophyllin suffit, parfois, à obtenir la disparition de jeunes verrues encore peu kératosiques; elle semble hâter l'involution des papillomes en régression après ablation de la verrue mère. Les *verrues planes* sont, pour la même raison, assez sensibles à la thérapeutique. Nous utilisons, dans ce cas, un véhicule pénétrant dont la formule a été proposée, par ailleurs, par FLETCHER HALL :

U. E.
- Podophyllin. ..... 25 g
- Acide salicylique. ..... 20 g
- Alcool à 95° / Acétone aa q.s.p. ..... 100 cm³

Les *verrues adultes* kératinisées restent, dans l'ensemble, insensibles à cette thérapeutique. Nous préférons donc utiliser la

technique suivante : après anesthésie de la base de la verrue à la novocaïne à 1 pour 100, nous curetons soigneusement la verrue. Une pression de quelques minutes permet de tarir la légère hémorragie provoquée. Nous appliquons, ensuite, une goutte de podophyllin à 10 pour 100 en solution dans l'alcool à 95° ou dans le collodion. Nous pensons, ainsi, détruire avec plus de certitude les « racines » de la verrue que le curetage peut avoir laissé en place. Un pansement de gaze, maintenu par du sparadrap, est ensuite appliqué, qui peut être enlevé au bout de six à huit jours. La cicatrisation est rapide; nous n'avons pas observé de récidives.

Les *verrues plantaires* réclament des soins particuliers. Le procédé de Kurtin et Yontef nous paraît être le meilleur. Curetage de la couche cornée, application de podophyllin recouvert directement de sparadrap, associent l'action spécifique de la résine à la macération, empêchant l'hyperkératose. L'anesthésie n'est pas nécessaire, l'efficacité est grande, l'activité du patient n'est pas perturbée. La pression exercée par la marche ne peut, au contraire, que favoriser la macération et la pénétration du podophyllin.

Nous n'avons pas connaissance de l'essai du podophyllin sur les *verrues séborrhéiques*. Nous l'avons appliqué à un de nos malades après curetage; nous n'avons pas le recul suffisant pour juger de l'efficacité de cette méthode.

*
**

Le podophyllin constitue un traitement de quelque intérêt dans le *molluscum contagiosum*. Sullivan [166] fait allusion à deux cas traités par la podophyllotoxine, sans préciser les résultats qu'il obtint. Contreras [31] a observé l'effet favorable du podophyllin en solution alcoolique dans quelques cas, après expression des corpuscules de molluscum desquamés.

Barefoot [8] rapporte, récemment, l'observation d'un cas où il pratiqua deux applications par semaine de la solution alcoo-

lique à 20 pour 100. Dès la quatrième application, les éléments commençaient à sécher et furent facilement enlevés. Du fait d'une légère recrudescence, vers la quatrième semaine, ce n'est qu'au bout de trois mois que toutes les lésions eurent disparu. Deux autres cas guérirent plus rapidement en trois à quatre semaines, par des applications, tous les deux jours, au prix d'une légère réaction inflammatoire. L'auteur préconise particulièrement ce traitement dans le cas des éruptions de l'enfant, dont la turbulence est un obstacle à toute thérapeutique douloureuse.

Un résultat semblable est obtenu par Fletcher Hall [58]. La solution pénètre facilement la lésion par l'ouverture apicale ombiliquée.

*
**

Tomskey, Vickery et Getzoff [175] citent encore les bons résultats de l'application du podophyllin dans cent deux cas de placards ulcérés de *granulome inguinal* ayant résisté au traitement stibié. Le fait est confirmé par Smith [158] et par Culp, Magid et Kaplan [39] dans deux cas.

Conejo-Mir [30] obtint d'excellents résultats dans le *pseudo-botryomycome*. Lui-même et Culp [38] réduisirent le *tissu de granulation* retardant la cicatrisation de plaies chirurgicales.

Une observation de Zell et Sullivan [200] vient confirmer la condition essentielle à l'action du podophyllin, qui est l'atteinte par la drogue des cellules tumorales. Ils essuient un échec dans l'essai du podophyllin, dans un cas de tricho-épithéliome multiple de la face. Le tissu conjonctif vient opposer une barrière entre l'épiderme et les cellules tumorales.

Nous devons enfin citer les guérisons de *papillomes vésicaux* par instillation de podophyllin obtenues par Semple [153] et Spyridon Œconomos [163].

*
**

Le podophyllin constitue donc, incontestablement, un traitement de grande valeur des tumeurs bénignes épithélio-conjonctives les plus répandues. Son action cytologique permet, à condition qu'elle puisse se manifester, le blocage des nombreuses cellules en cinèse et la dégénérescence des cellules superficielles au repos. La présence d'une barrière de kératine pour les verrues vulgaires, explique les échecs fréquents dans ce cas opposés à l'action constante et quasi-spécifique de la résine sur les papillomes vénériens. Le podophyllin constitue un traitement d'appoint utile dans le traitement ambulatoire des verrues plantaires. En quelques semaines, il vient à bout d'une éruption de molluscum contagiosum. Il permet la régression du granulome télangiectasique et des bourgeons charnus.

CHAPITRE VII

ACTION DU PODOPHYLLIN SUR LES TUMEURS MALIGNES

La découverte de la similitude des effets cytologiques de la colchicine et du podophyllin conduisit à rechercher l'action de ce dernier sur les tumeurs malignes.

Dustin, Lits et Ludford, dès qu'ils mirent en évidence l'effet caryoclasique de la colchicine, en analysèrent les conséquences sur les tumeurs malignes.

La connaissance de ces travaux incitèrent rapidement les chercheurs américains à étudier l'action « carcinoclasique » du podophyllin. Ces recherches, dès lors, prirent deux directions, entre lesquelles les liens paraissent, jusqu'à présent, assez lâches.

D'une part, les cliniciens, sous l'impulsion de Sullivan, s'attachèrent à observer empiriquement l'action des applications topiques du podophyllin ou de la podophyllotoxine brute sur les divers types de cancers cutanés. Assez vite, ils devaient s'apercevoir de l'insuffisance de cette thérapeutique, qui ne pouvait plus être considérée que comme une méthode d'appoint, destinée peut-être à un nouvel essor par l'association de ses effets à ceux des radiations.

D'autre part, le podophyllin devint l'objet de recherches expérimentales appuyées sur les cultures de tissu et les tumeurs ma-

lignes transplantables des animaux. Les premiers travaux de Belkin, Cornman et Ormsbee, concernent la résine brute; ils devaient prendre une extension beaucoup plus considérable, à la suite de la découverte d'Hartwell, qui réussit à dissocier, dans la podophyllotoxine brute, deux nouveaux composés puissamment actifs, les peltatines alpha et bêta.

Le problème de l'action du podophyllin ou de ses composants sur les tumeurs malignes n'est pas encore résolu. Il ne le sera pas avant qu'un vaste effort de synthèse soit tenté pour grouper les différents résultats encore isolés.

Il nous a semblé utile d'exposer l'état actuel de cette question, telle qu'elle apparaît au bout de quatre années de recherches. Nous exposerons les deux aspects, expérimental et clinique, de ces recherches et leur origine commune, l'effet carcinoclasique de la colchicine.

1°. — ACTION DE LA COLCHICINE

De l'analyse des réactions cellulaires de la souris à l'injection sous-cutanée de colchicine, Dustin crut pouvoir tirer deux conclusions :

— La colchicine provoque une brusque crise caryocinétique;

— Suivie d'une non moins violente crise caryoclasique.

La première, nous l'avons vu, se montra erronée. L'augmentation de l'index caryocinétique n'était qu'apparent du fait du blocage, pendant de longues heures, des cinèses à la métaphase (stathmocinèse).

L'action caryoclasique, particulièrement violente, se manifestait surtout sur les cellules en voie de division des tissus normaux et des tissus malins.

*
**

L'application expérimentale de cette action aux *tumeurs transplantables* des animaux, mit en évidence certains faits.

Dustin [48] nota la diminution de volume d'un sarcome greffé, type Crocker, de la souris, à la suite d'une seule injection de 0 mg 025 de colchicine. Il analysa, plus tard, les bouleversements cellulaires provoqués par le médicament sur le liposarcome du cobaye et le cancer du goudron de la souris.

Sous l'effet de la colchicine, Amoroso [1] voit disparaître plus de la moitié des tumeurs greffées de la souris. Lits [112] étudie les effets de doses uniques ou répétées de la drogue sur le carcinome mammaire C 63, tandis que Ludford [115], dans les mêmes conditions, fut arrêté par l'apparition de signes toxiques sévères.

Quelques années plus tard, Lits, Krischbaum et Strong [113] obtinrent la régression ou la disparition passagère de tumeurs lymphoïdes de la souris. La survie, par rapport au témoin, fut augmentée du tiers. Ils notent, après Dustin, les différences de sensibilité à la colchicine entre les lymphocytes normaux et les lymphocytes malins, la plus grande résistance du tissu réticulo-endothélial à partir duquel, semble-t-il, ce sont développées les récidives.

Bass et Probert [9], par contre, obtiennent, récemment, la disparition, par l'injection de colchicine, de six lymphosarcomes transpantés sur la souris; de plus, une immunité se développe après régression de l'implant original; elle persista au moins jusqu'au cent soixante-treizième jour.

Sur les *tumeurs spontanées* des animaux, Peyron, Lafay, Kobozieff et Poumeau-Delille [136 - 137] obtinrent, histologiquement contrôlée, la guérison rapide et complète du papillome de Shope du lapin. Les animaux guéris étaient, de plus, immunisés à des inoculations ultérieures du virus.

Sur un cancer spontané de la souris, Schairer [151] observe une action passagère de la colchicine sans pouvoir obtenir de guérison, même avec des doses à la limite vitale.

Un effet identique est observé par Havas [83] sur les tumeurs expérimentales des plantes; il obtient, par la colchicine,

une influence inhibitrice considérable sur le développement de la crown-gall des plants de tomate.

In vitro, Clearkin [26] n'obtient qu'une légère inhibition du développement d'une tumeur cultivée, obtenue d'un animal traité par la colchicine.

En thérapeutique humaine, Dominici [44] apporte la première observation empirique concernant l'action de la colchicine sur les tumeurs. Il note simplement une amélioration de l'état de cancéreux atteints de goutte et traités par la colchicine.

En Amérique, Seed, Slaughter et Limazzi [152], utilisant, chez des cancéreux, les doses relativement élevées de 6 à 8 mg de colchicine pendant plusieurs jours, n'ont observé qu'une fonte du centre de la tumeur dans un cas suivi rapidement de récidive périphérique. Les autres malades succombèrent au milieu de signes d'intoxication colchicinique suraiguë : vomissements, diarrhée, fièvre, leucopénie et anémie par aplasie médullaire.

Lenègre et Soulié [108], en France, observent quelques améliorations dans plusieurs cas d'adénopathies, à la dose de 3 mg intra-veineux.

Nous pouvons, de l'analyse de ces observations où la colchicine est utilisée seule, retirer plusieurs enseignements.

a) La colchicine a une action élective sur les tissus jeunes en voie de division cellulaire, donc sur les tissus néoplasiques malins.

b) Sa toxicité interdit son emploi aux doses élevées, qui seraient seules efficaces. Il est difficile de dépasser, chez l'homme, 4 à 5 mg par vingt-quatre heures par injections intra-veineuses, sans voir apparaître des phénomènes d'intolérance digestifs, cardiaques ou nerveux.

c) La dose minimum utile ne peut être atteinte.

Les doses utiles, chez l'animal, sont de l'ordre de 1 mg 5 par kilo; pour un adulte, il faudrait donc atteindre 75 mg.

Dans l'état pharmacologique actuel de la colchicine, on ne peut espérer obtenir, pour les tumeurs malignes, une action efficace et non toxique du médicament.

*
**

Une tentative de quelque intérêt, fut de *combiner deux thérapeutiques anti-cancéreuses*, chimique et physiologique : la *colchicine* et les *radiations*.

La *base théorique* de cet essai thérapeutique repose sur cet élément : l'activité caryocinétique est un des principaux facteurs de la sensibilité cellulaire aux radiations. Un tissu est d'autant plus sensible à l'irradiation que le nombre de cellules en cinèses est plus élevé.

La colchicine, notons-le bien, n'a pas le pouvoir de provoquer des mitoses chez des cellules à l'état quiéscent, comme on le croyait tout d'abord. Mais elle prolonge la durée de la mitose, donc, à un moment donné, elle augmente le nombre des cellules en état de sensibilité aux radiations.

L'action de la colchicine et des radiations permettrait donc, théoriquement :

— de diminuer la dose de rayons utiles en une seule séance;

— de diminuer le nombre des séances; cette répétition des traitements ne cherchant qu'à atteindre les cellules cancéreuses à leur stade de division.

Les observations sont, jusqu'ici, trop peu nombreuses pour en retirer une opinion suffisamment étayée.

Amoroso [1] note simplement que les tumeurs irradiées de patients souffrant de goutte et traités par la colchicine, décroissent rapidement de taille.

Dustin [49], en 1935, pense que « le médicament pourrait être considéré comme un adjuvant utile de la radiothérapie. »

Dans le *domaine expérimental*, l'association de la colchicine à la radiothérapie est tentée par Guyer et Glaus [77]. Ils obser-

vèrent qu'au stade de stathmocinèse colchicinique, quinze à dix-huit heures après injection, les rayons X, à doses faibles et fréquentes, provoquent une régression tumorale plus certaine et plus rapide que chez des témoins n'ayant pas reçu de colchicine.

Brues, Marble et Jackson [20], par contre, n'ont pas obtenu d'arrêt ou de régression de sarcomes de la souris par traitement combiné.

En *thérapeutique humaine*, Mallet et Le Camus [122], ont associé l'injection intra-veineuse de 3 mg de colchicine tous les deux jours à une rœntgenthérapie quotidienne. Ils ne peuvent, évidemment, que conclure à une impression qui leur a paru particulièrement favorable dans le cas d'un nœvo-carcinome métastasiant.

Les bénéfices que l'on peut attendre de l'utilisation, en carcinologie, de la colchicine, ne peuvent être encore appréciés. Les essais expérimentaux ou cliniques de la colchicine seule ont été limités, jusqu'à présent, par la toxicité du médicament qui dépasse, de beaucoup, ses possibilités carcinoclasiques. L' « index thérapeutique » est nul. L'association de la colchicine aux radiations semble présenter quelque intérêt. Les essais dans ce sens ne sont encore qu'à leurs balbutiements.

2°. — ACTION DU PODOPHYLLIN

§ 1er. — TRAVAUX EXPERIMENTAUX

Le problème se pose d'une manière très simple : le podophyllin constitue-t-il un médicament mitoclasique suffisamment efficace pour agir sur les tumeurs malignes sans atteindre les doses léthales?

C'est à cette question que tentent de répondre les chercheurs américains, par les moyens techniques considérables mis à leur disposition pour les recherches sur le cancer. Nous devons analyser, brièvement, leurs travaux.

Ces techniques utilisent, d'une part, les cultures de tissu néoplasique, de l'autre les tumeurs malignes transplantables des animaux. Les recherches portent sur le podophyllin et ses divers composants isolés jusqu'à ce jour.

Les premiers travaux eurent leur origine dans une observation accidentelle [135]. Utilisant, pour une culture de tissu, du sérum placentaire qu'ils pensèrent être normal, Ormsbee et Cornman remarquèrent son pouvoir inhibiteur sur les cellules néoplasiques. Renseignements pris, il s'agissait de sérum placentaire d'une femme enceinte, traitée par le podophyllin pour des végétations vénériennes.

La question liminaire à résoudre est, évidemment, celle de la *potentialité toxique différentielle de la drogue* entre le tissu néoplasique et le tissu normal.

Un premier élément de réponse nous est fourni par le fait, déjà observé, de l'action spécifique du podophyllin sur les papillomes vénériens qui disparaissent sans altération du tissu sain avoisinant.

Cet effet différentiel fut analysé avec précision dans les études expérimentales.

Ormsbee et Cornman [133], *in vitro*, étudient les effets du podophyllin incorporé au milieu de culture cellulaire. L'action toxique est nette sur les cellules néoplasiques, elle est négligeable sur la peau d'embryon de souris cultivée comme contrôle dans le même milieu. Ils arrivent, par la suite [134], à chiffrer cet « index sélectif ». La mesure des altérations subies par les tissus malins diminuée des altérations observées dans les tissus sains de contrôle leur donne, pour une dose déterminée de podophyllin, les chiffres de 64 et 75 pour deux types de tumeurs malignes. Ces chiffres sont les plus élevés rencontrés dans l'étude des poisons mitotiques. Le podophyllin est, des poisons mitotiques connus jusqu'ici, celui qui a l'*index sélectif le plus élevé*. Le podophyllin constitue donc, dans les conditions expérimentales réalisées, *la drogue la plus efficace contre le cancer*.

Cette constatation devrait ouvrir la voie à de plus amples recherches.

Belkin [11] observe, en effet, une altération élective des tumeurs transplantées de la souris après injection sous-cutanée de podophyllin. Mac Cardle et Downing [117] provoquent des altérations sur toute l'étendue des tumeurs de souris porteuses de Sarcome 37, directement par action toxique, mais aussi indirectement, leur semble-t-il, par altérations vasculaires.

Mais ces travaux devaient prendre une impulsion considérable à la suite des découvertes d'Hartwell. Soumettant la podophyllotoxine à l'adsorption chromatographique, ce chimiste isola d'abord [79] l'alpha-peltatine et, l'année suivante [80] la bêta-peltatine. D'emblée, ces nouveaux corps allaient être soumis à l'étude de leur capacité anti-cancéreuse.

Les composants déjà connus du podophyllin, quercétine et picropodophylline, avaient une action nulle ou négligeable sur les tumeurs [105]. Il en est de même des diastéréo-isomères inactifs des peltatines.

Kelly, Mac Cardle et Smith [96], par injection de podophyllotoxine brute, provoquent des plages de nécrose et des arrêts mitotiques aux tissus tumoraux, tandis que foie, rate, poumon, rein et intestins des mêmes animaux restent intacts.

Mais on avait, avec la podophyllotoxine purifiée et les peltatines, des corps dont le pouvoir d'altération tumorale (« tumor-damaging ») était enfin réel à dose non toxique. Greenspan et Leiter [74] déterminèrent, avec précision, la dose maximum tolérée. Pour la souris saine, cette dose est de 30, 40 et 50 microgrammes par gramme de poids corporel respectivement pour la podophyllotoxine, l'alpha et la bêta-peltatine; tandis qu'une seule dose de 5 microgrammes provoque des altérations nettes dans divers types de tumeurs transplantées et que cette dose journalière est tolérée sans signes toxiques pendant plusieurs semaines.

Tout récemment, Leiter, Downing, Hartwell et Shear [105 - 106] analysent les désordres causés au Sarcome 37 de la souris par le podophyllin, la podophyllotoxine et les peltatines.

La podophyllotoxine se'st montrée plusieurs centaines de fois plus active que le podophyllin; les peltatines, qui ont l'avantage sur la podophyllotoxine d'être en partie solubles dans les solutions aqueuses alcalines, se montrèrent d'un pouvoir identique ou légèrement supérieur. La dose minimum utile est aux environs de 2 mg par kilo de poids en moyenne pour les trois composants. La dose maximum tolérée est légèrement supérieure pour les peltatines.

Le mode d'action de ces deux corps est direct, cytotoxique; les auteurs nient l'altération indirecte par lésions vasculaires.

Greenspan, Leiter et Shear étudient l'effet de ces trois composants actifs sur diverses tumeurs de la souris : leucémie aiguë à cellules souches, lymphosarcome métastasiant, adénocarcinome, mélanome. Les espèces les plus sensibles furent les tumeurs lymphoïdes : des doses proches de la léthalité doivent être atteintes pour provoquer des altérations cellulaires à l'adénocarcinome et au mélanome.

Ils obtinrent la régression des tumeurs, sans disparition totale; l'augmentation de la survie, par rapport aux souris témoins, fut notable. Sur la leucémie, les peltatines provoquèrent une leucopénie, un retard dans l'apparition des cellules souches dans le sang et la moelle osseuse.

Les doses léthales varièrent selon l'âge et la taille des tumeurs, le mode d'administration aussi bien que la quantité de drogue administrée.

*
**

Que conclure de ces recherches expérimentales? Elles sont en plein essor, mais encore à leur début. Les techniques d'isolement des composants du podophyllin ont permis, cependant, de mettre en valeur les éléments les plus actifs découverts jusqu'ici parmi les médicaments chimio-thérapiques du cancer. Une longue période d'étude paraît encore nécessaire avant d'envisager l'application de ces recherches à la pathologie humaine. On peut entrevoir ce moment d'une manière favorable. Le podophyllin est, peut-être, promis à un grand avenir en cancérologie.

§ 2. — APPLICATION CLINIQUE

a) *Sur les cancers :*

Parallèlement à ces travaux expérimentaux, les cliniciens tentèrent, avec le podophyllin ou la podophyllotoxine, le traitement des états précancéreux et des cancers cutanés.

C'est à Sullivan [167] que revient le mérite d'avoir, le premier, essayé l'application locale de podophyllin sur les cancers de la peau.

En mai 1949, il fait paraître une note préliminaire sur les résultats qu'il obtint dans vingt cas réunis sur quinze patients. L'analyse histologique décela, dans ce groupe :

— 12 cancers baso-cellulaires;

— 7 cancers intra-épidermiques;

— 1 cancer spino-cellulaire.

La méthode consista dans l'application de résine à 25 pour 100 en suspension huileuse ou 20 pour 100 en solution alcoolique. Plusieurs rythmes d'applications furent réalisés pour essayer de préciser le plus satisfaisant; celui de dix à vingt en trois semaines lui parut le meilleur.

Sur les vingt cas, un seul échec fut observé; il concernait un épithélioma baso-cellulaire particulièrement étendu en surface et infiltrant en profondeur.

La durée de résolution fut variable, allant de dix jours à trois mois. Il semble qu'un trop grand nombre d'applications retarde le moment de la cicatrisation. La moyenne est de quarante-neuf jours à dater du premier traitement.

L'observation la plus frappante est l'*atteinte élective du tissu néoplasique*; les bords de l'ulcération sont nettement creusés par la drogue à la limite entre la situation primitive du cancer et la peau saine.

La cicatrice, après guérison, est souple, légèrement atrophique, semblable aux résultats les plus satisfaisants obtenus par rœngenthérapie.

A la date de la publication, le recul était de un à huit mois.

Cette note préliminaire annonçait, pour l'année suivante, un rapport plus étendu pour tâcher de préciser la valeur exacte de la méthode.

Jusqu'à ce jour, ce rapport n'a pas été publié. La raison en est peut-être la suivante : le 15 juin 1951 (*), tous les épithéliomas, sauf ceux du type intra-épidermique, avaient récidivé.

Cette communication eut un certain retentissement et, par la suite, nombreux furent ceux qui versèrent leurs observations au « dossier » du traitement par le podophyllin des cancers cutanés. Nous exposons les plus caractéristiques.

J. Garb [61] présente, la même année, le résultat obtenu chez un homme de 73 ans porteur de trois épithéliomas baso-cellulaires superficiels. La régression survint en trois mois et demi par des applications de résine à concentration croissante à 5, 10 et 20 pour 100. Les résultats, contrôlés histologiquement, furent des plus satisfaisants, montrant la disparition des éléments cellulaires néoplasiques.

Nous trouvons, cependant, un an après [66], l'indication qu'une rechute est survenue. Il s'agissait, en réalité, d'un épithélioma intermédiaire qui réagit insuffisamment à une nouvelle série d'applications.

A leur tour, Smith et Garrett [159] publient leurs observations concernant divers types d'épithéliomas baso-cellulaires. D'emblée, ils contre-indiquent la méthode pour les spino-cellulaires, sauf à leur extrême début. Ils insistent sur la technique précise qui doit présider à ce traitement : protégeant la peau saine environnante par de la colle d'amidon, ils utilisent la résine à 30 pour 100 en suspension huileuse ou, mieux, à 20 pour 100 dans la teinture de benjoin. Ils recouvrent d'un pansement occlusif qui favorise la macération et facilite la pénétration de la résine.

(*) Communication personnelle du Docteur Sullivan, due à l'obligeance du Docteur J. Monnier.

Le pansement est renouvelé tous les trois jours et le tissu nécrosé soigneusement enlevé avant une nouvelle application.

Les résultats sont satisfaisants pour les treize cas d'épithéliomas baso-cellulaires, qu'ils soient superficiels ou infiltrants. La durée d'observation après le traitement est de trois à six mois. Dans leur statistique, se trouvent, en outre, deux cas d'épithéliomatose multiple disséminée [160] dont ils obtinrent la guérison en dix à quinze jours, avec recul d'observation de six à sept mois. Ils sont particulièrement satisfaits du traitement pour récidive néoplasique après radiothérapie.

Wyss-Chodat [199], de Genève, annonce la guérison de neuf épithéliomas baso-cellulaires; un échec est essuyé pour un spino-cellulaire sur-lupique. Il utilise deux applications par semaine et propose d'intituler ce nouveau mode thérapeutique : la *peltacure*.

Kern et Fanger [97] présentent deux cas d'épithéliomas traités quotidiennement par le podophyllin à 20 pour 100 dans l'alcool; au total, quinze applications. L'un est un baso-cellulaire du dos du nez, l'autre un spino-cellulaire du dos de la main. Les résultats, même pour le premier, ne furent pas assez satisfaisants pour justifier la poursuite de ces essais thérapeutiques.

Sur un large épithélioma baso-cellulaire ulcéré et infiltrant, Wolf [197] applique, pendant deux jours consécutifs, du podophyllin à 20 pour 100 dans l'alcool. Un mois après, la lésion était complètement guérie, la cicatrice souple et esthétique.

Sims et Pensky [157], dans l'analyse histologique systématique de l'effet sur les cancers cutanés de plusieurs modes d'application de résine, notent que son action n'est que superficielle. Les effets sont plus prononcés pour les épithéliomas ulcérés; la macération, le curetage superficiel précédant l'application, une prolongation de la durée de contact sont des éléments favorables à une action cytologique plus profonde. Dans l'ensemble, leurs résultats cliniques et histologiques furent décevants.

Commentaires

Ces résultats cliniques du traitement, par le podophyllin, du cancer cutané, sont trop partiels pour pouvoir porter un jugement.

Ils sont, par ailleurs, peu comparables et ne concernent pas un nombre de cas suffisamment élevé; le temps d'observation est encore trop restreint. Les procédés utilisés varient d'un auteur à l'autre. Il aurait fallu juger de l'effet thérapeutique en tenant compte de la profondeur des lésions, de leur stade évolutif, de l'intervalle laissé entre les applications, de l'avantage ou non des pansements occlusifs, du véhicule employé pour la drogue, de la vérification histologique, enfin, de la guérison.

L'impression que l'on en retire est, dans l'ensemble, peut favorable. Lorsque le recul est suffisant pour juger des résultats éloignés, la récidive semble la règle (Sullivan - Garb), sauf pour les épithéliomas baso-cellulaires superficiels. C'est à ce type de cancer cutané que, pour le moment, semble se limiter l'indication de la méthode.

***

De cela l'explication est aisée.

— Ce que nous savons du mode d'action du podophyllin, de son effet électif sur les cellules jeunes, indifférenciées, en voie de division, font *écarter d'emblée son utilisation dans l'épithélioma spino-cellulaire.*

— Le podophyllin, en application topique, ne peut avoir qu'une action superficielle. Le médicament n'est actif que sur les cellules tumorales qu'il peut atteindre. Son pouvoir de pénétration est léger. Son action sera plus nette sur les néoplasmes ulcérés. Le fait que nous avons rencontré pour les papillomes bénins, où l'absence de kératinisation était une condition nécessaire à son efficacité, se retrouve ici.

— C'est pourquoi les conditions techniques d'application du podophyllin ont une telle importance. Smith et Garrett doivent

les résultats satisfaisants qu'ils ont rapportés à leur technique associant le parage de tous les tissus nécrosés avant chaque application à l'utilisation d'un pansement occlusif qui favorise la macération et la pénétration de la drogue.

*
**

Il nous faut, aussi, dans le jugement que nous tâchons de porter, analyser les avantages ou les inconvénients du podophyllin par rapport aux méthodes usuelles de traitements de cancers cutanés.

L'absence de contrôle histologique permettant de juger de la guérison anatomique est un INCONVÉNIENT partagé avec la radiothérapie.

Il faut y ajouter l'absence de dosage précis, l'ignorance où l'on se trouve du moment où arrêter les applications.

Le *danger oculaire* est certain, dans le cas d'épithéliomas du front ou de la moitié supérieure du visage. Il n'est pas négligeable, par ailleurs, pour tout autre point d'application, si le podophyllin est transporté par les mains souillées du patient.

La longueur du traitement et la surveillance clinique qu'il implique peut être un inconvénient majeur, dans certains circonstances sociales.

Certains AVANTAGES peuvent être mis en balance.

L'*action élective*, pour les cellules malignes, se rapproche de très près d'un traitement spécifique.

La drogue ne présente aucun danger toxique pour l'organisme, même en application sur des surfaces étendues (SULLIVAN [159], p. 957).

La cicatrisation est rapide ; la cicatrice est souple, peu visible, très légèrement atrophique. Ce résultat esthétique, particulièrement intéressant pour les cancers de la face, semble être par trop négligé par les auteurs français.

Le podophyllin permet de supprimer le danger de radio-dermite; il laisse la possibilité de reprise du traitement en cas de récidive.

*
**

Une méthode est peut-être de quelque intérêt, à laquelle Sulzberger [174], puis Smith et Garrett [159] firent allusion : l'association des effets du podophyllin et des radiations. Nous en avons vu les bases théoriques :

1° La caryocinèse est un moment de moindre résistance de la cellule aux radiations [142]. Le podophyllin, en prolongeant par la stathmocinèse cette phase, peut jouer le rôle de sensibilisant aux radiations.

2° Il y a une différence dans le mécanisme d'action des poisons mitoclasiques et des radiations : les premiers atteignent le fuseau, qu'ils inhibent, provoquant la dispersion des chromosomes; les seconds atteignent électivement les chromosomes en déterminant leur altération pycnotique. Ne peut-on pas envisager la conjugaison de ces actions, la dispersion des chromosomes favorisant leur destruction?

Cette étude, à notre connaissance, n'est même pas ébauchée. Elle demanderait de longues investigations. Nous craignons, cependant, que l'action topique du podophyllin soit, de toutes façons, trop superficielle pour permettre la sensibilisation d'un nombre suffisant de cellules néoplasiques.

b) *Sur les états pré-cancéreux :*

Si le podophyllin se montre incapable, dans l'ensemble, de guérir les cancers cutanés, du moins a-t-il, peut-être, une action préventive, permettant d'en empêcher le développement dans certaines dermatoses pré-cancéreuses?

Voici quelques observations à notre disposition.

Andrews [4] rapporte la disparition de lésions pré-cancéreuses survenant sur radio-dermite chronique de la face, sous l'effet d'applications de résine à 25 pour 100.

Dans leurs statistiques, Smith et Garrett rapportent la guérison de soixante-douze kératoses séniles et actiniques, quatre-vingt-neuf kératoses séborrhéiques obtenue en dix jours et de kératoses sur radio-dermite obtenue en vingt et un jours. Ils notent l'indication majeure que constituent les lésions pré-néoplasiques des radio-dermites.

Fletcher Hall [58] a été particulièrement satisfait du traitement de ses propres kératoses séniles par le podophyllin. Il fait précéder l'application d'un curetage soigneux des écailles kératosiques. Le saignement provoqué est arrêté par simple pression ; il recouvre, ensuite, d'une solution faite de 25 pour 100 de podophyllin, 20 pour 100 d'acide salicylique, dans l'acétone et l'alcool à 95° à parties égales. Au bout de douze heures, le sujet peut se laver ou se raser sans inconvénients. La croûte formée ne doit pas être enlevée avant huit à dix jours. La décrustation laisse une surface rose pâle qui, en deux semaines, est épidermisée normalement, sans cicatrice.

Pour une corne cutanée, après arrachement de la masse kératinienne, il suffit de placer un tampon de coton imbibé de résine dans la dépression ainsi formée ; la guérison est obtenue, ne laissant qu'une cicatrice minime.

Le résultat est satisfaisant pour une épithéliomatose multiple superficielle ; il l'est moins pour les kératoses du dos des mains, qui sont plus profondes.

Des précautions particulières doivent être prises, évidemment, pour les lésions proches de l'œil.

⁂

A côté de ces lésions pré-cancéreuses, peut s'envisager le traitement podophyllinique du *Mycosis fongoïde*.

La thérapeutique de cette affection, proche de la lympho-granulomatose maligne est, comme pour elle, particulièrement décevante ; la résistance radiothérapique est spécialement précoce.

Le podophyllin pourrait-il être considéré comme un traitement d'appoint en conjugaison avec les rayons X? Ce problème mérite peut-être d'être envisagé.

Nous trouvons la mention d'un cas de granulome fongoïde traité par KALZ, à Montréal. CRAIG [37], qui rapporte le fait, précise qu'un onguent de podophyllin à 1 pour 100 fit disparaître quasi-miraculeusement les manifestations cutanées. Lors d'une récidive, un à deux mois plus tard, une nouvelle application fut également efficace. L'effet le plus satisfaisant semble s'être traduit par la disparition du prurit.

Le podophyllin, croyons-nous, est un élément du traitement du mycosis fongoïde à retenir à côté de la radiothérapie, de l'uréthane, du gaz moutarde.

Nous retiendrons, encore, la suggestion de WATERMAN [192], d'Amsterdam, qui envisage, pour un proche avenir, le traitement des leucémies humaines par la podophyllotoxine.

COLLET et VELLUT [29], de l'Ecole Vétérinaire de Lyon, semblent avoir obtenu quelques résultats dans le traitement du sarcome de Sticker du chien. Nous n'avons pu obtenir aucune précision sur les résultats ou la technique utilisés.

CONCLUSION

Le traitement podophyllinique des cancers cutanés ou des dermatoses pré-cancéreuses est de connaissance récente. Il fut rendu possible par les travaux de DUSTIN et de son école sur la colchicine et la découverte de la similitude des effets cytologiques de la colchicine et du podophyllin par KING et SULLIVAN.

Dire quel sera son avenir serait bien présomptueux.

L'indication du podophyllin en application locale paraît, pour le moment, se limiter à certaines lésions pré-néoplasiques et aux épithéliomas baso-cellulaires superficiels intra-épidermiques.

Etant donnée la grande importance du facteur personnel d'appréciation des résultats, cette thérapeutique ne doit être entre-

prise que par des cliniciens particulièrement rompus à la pathologie néoplasique cutanée.

Les conclusions des études expérimentales des chercheurs américains sur les peltatines pourront, seules, nous préciser ce que l'on doit attendre en thérapeutique humaine de l'introduction parentérale de ces constituants du podophyllin. Les indications de la drogue déborderaient, alors, la pathologie cutanée pour prendre rang et, peut-être, le premier rang, dans la chimiothérapie du cancer.

CHAPITRE VIII

ACTION DU PODOPHYLLIN DANS L'ECZÉMA

C'est à Vilanova, de Barcelone et à son école, que l'on doit les travaux les plus importants sur l'effet du podophyllin dans l'eczéma.

Par un fait assez paradoxal, ces travaux prirent pour base les observations histologiques de Sullivan et King, qui conclurent, cependant, à l'effet sensibilisant du podophyllin, en écartant implicitement l'usage dans les dermatoses allergiques.

Nous avons, dans le quatrième chapitre de notre travail, fait la critique de leurs observations et de leurs conclusions. Nous nous contenterons donc de les rappeler brièvement, de manière à asseoir, d'une manière précise, les bases théoriques et pratiques du traitement de l'eczéma par le podophyllin.

Relevant, dans la littérature, les accidents cutanés provoqués par le podophyllin, Sullivan et King [172] se proposèrent d'en étudier l'effet sur la peau normale.

1° Ils pratiquèrent des tests épidermiques (*patch-tests*) sur deux cents personnes. Devant le nombre élevé de réactions positives (30 pour 100 en vingt-quatre heures — 69 pour 100 en quarante-huit heures), l'augmentation du degré des réactions à des tests répétés, la réactivation de tests antérieurs pratiqués en d'autres endroits et les réactions positives qui se développèrent après

des applications répétées chez des sujets qui n'avaient pas antérieurement réagi, ils conclurent à l'évidence que la résine de podophylle est un sensibilisant cutané de premier ordre.

Nous avons vu, qu'en réalité, ces réactions doivent s'interpréter comme des réactions d'irritation et non de sensibilisation.

2° L'étude histologique de ces tests épidermiques leur montre les effets, spécifiques ou non, du podophyllin, que nous avons nous-même analysés dans le troisième chapitre.

Ces effets sont de deux ordres :

a) Les premiers touchent les cellules pour y déterminer des lésions :

— les unes spécifiques, d'altération mitotique, conduisant, par la stathmocinèse, à la « cellule du podophyllin » ;

— les autres non spécifiques, d'altérations cellulaires globales, avec pycnose et plasmolyse.

b) Les seconds ont été décrits par les auteurs comme l'effet desséchant (« drying effect »). Ils touchent les éléments interstitiels de l'épiderme et se manifestent essentiellement par la disparition des ponts intercellulaires. Les cellules de la couche épineuse se présentent adossés les unes aux autres, avec une membrane d'enveloppe épaissie.

Pour mettre mieux en évidence cet effet desséchant, Sullivan et King appliquèrent du podophyllin sur une lésion d'eczéma suintant. Vingt-quatre heures plus tard, ils observent la disparition de la spongiose, des ponts intercellulaires et l'épaississement des membranes cellulaires.

Nous venons de voir les raisons qui les empêchèrent de tirer parti de cette observation histologique. Ils ne firent, d'ailleurs, pas mention des modifications cliniques, s'il y en eût, qui se manifestèrent.

Nous avons, par ailleurs, discuté les résultats des épreuves épicutanées réalisées par Vilanova avec la résine. Nous avons conclu, avec lui, à l'*absence d'effet allergisant du podophyllin*.

Les *études histologiques* de cet auteur confirment l'effet desséchant de la drogue. Il aperçut, en outre, avec la podophyllotoxine, certaines altérations particulières que nous n'avons pas nous-même rencontrées : la présence de grandes cavités vides ou contenant seulement quelques débris cellulaires, situées dans la partie superficielle de la couche épineuse.

Au total, nous pouvons conclure que le podophyllin provoque des *lésions histologiques opposées à celles de l'eczéma.*

Restait à en faire l'*application clinique.*

Vilanova exposa ses premiers résultats [184], portant sur un nombre limité de cas. Ils concernent des dermatites de contact d'une part, de l'autre des eczémas nummulaires. Ces premières observations lui parurent assez heureuses pour justifier une poursuite des essais thérapeutiques.

Avec la résine à 2/1000 incorporée à une pâte de zinc, il observe, même à la phase aiguë et suintante, des résultats meilleurs que ceux obtenus avec toute autre formule.

Il pouvait présenter, deux ans plus tard, une statistique portant sur plus de cent cas [186]. Ces résultats méritent d'être exposés en détail.

a) Les malades sont divisés en deux catégories :

— dermatites allergiques du type contact;

— Eczémas névrodermiques dans leur phase suintante et eczémas nummulaires.

b) Le podophyllin est utilisé sous deux formes :

— Résine à 1/100 dans une pâte de zinc simple ou associée à 3 pour 100 de goudron de houille;

— Podophyllotoxine cristallisée à 1/5000, dans une pâte de zinc ou associée au goudron de houille.

c) Les applications topiques sont renouvelées toutes les douze heures, sans enlever la pâte déposée antérieurement.

Quelques cas furent traités par une solution alcoolique de podophyllin à 1/1000, recouverte de pâte simple.

Les 116 malades soumis à ce traitement en retirèrent un bénéfice certain.

Dans un délai de trois à trente jours, les lésions s'asséchèrent. L'amélioration se manifeste, dès les premières vingt-quatre heures, par une diminution de l'exsudation et de l'œdème et, subjectivement, par l'atténuation puis la disparition du prurit.

Le podophyllin, cependant, n'a pas raison de la lichénification de base, qui persiste si elle existe.

S'il persiste un certain degré d'érythème après l'assèchement des lésions, il disparaît par application de goudron de houille.

Jamais il ne fut observé d'intolérance et, à ce sujet, une observation caractéristique doit être mise en lumière.

Dans trois cas d'eczéma nummulaire traités par la podophyllotoxine à 1/5000 dans une pâte de zinc associée au goudron de houille, survinrent des manifestations d'intolérance. Les épreuves épidermiques purent rendre responsable le goudron de houille dans deux cas, la pâte de zinc dans l'autre. Le podophyllin à 1 pour 1000 dans du glycérolé d'amidon permit leur guérison.

Les résultats les plus spectaculaires furent observés dans des eczémas nummulaires du dos des mains et des poignets, dont on sait la résistance thérapeutique. Des onze cas traités, tous disparurent en sept à dix jours.

L'association au goudron de houille ne semble pas avoir donné de meilleurs résultats que le podophyllin seul.

*
**

Si le traitement de l'eczéma par le podophyllin semble avoir eu peu de retentissement, nous relevons, cependant, en Amérique, les observations de J. Garb [63 - 65], qui applique cette thérapeutique aux *eczémas lichénifiés*.

Cet auteur présente, récemment, sept cas typiques où le podo-

phyllin est employé avec succès, seul ou en concurrence ou en association avec la radiothérapie.

Le recul d'observation est de six mois à deux ans.

En comparaison avec les rayons X, le résultat a toujours semblé meilleur. Dans un cas, les deux thérapeutiques sont utilisées en concurrence sur deux plaques lichénifiées, symétriques et similaires. Le résultat fut plus rapide, mais surtout plus profond et durable, avec le podophyllin.

Un autre cas répondit d'une manière satisfaisante et rapide, alors que les rayons X avaient échoué.

Le podophyllin fut employé à concentrations variables, allant de 0,25 à 10 pour 100.

Dans deux cas où furent utilisées de fortes concentrations, Garb observa une réaction inflammatoire vive, dont l'une fut assez satisfaisante pour faire disparaître complètement une lichénification de la jambe qui durait depuis dix ans et avait résisté à toute thérapeutique, y compris la rœntgenthérapie.

Observations personnelles

Notre intention, en utilisant le podophyllin dans l'eczéma, n'a pas été de faire une critique analytique profonde de ce mode thérapeutique, d'en discuter les bases théoriques, d'en préciser, par des statistiques, les indications exactes et les résultats.

Nous entendons bien que le podophyllin ne constitue qu'un traitement symptomatique de cet élément anatomique essentiel de l'eczéma qu'est la spongiose.

Le problème pratique qui se pose est de déterminer à quel moment ce traitement symptomatique peut intervenir, quels en sont les effets ou les dangers, s'il en existe.

Nous n'avons pas voulu baser notre classification des eczémas traités sur leur étiologie, leur mécanisme physio-pathologique, leur place nosologique.

Nous nous sommes placés sous l'angle clinique schématique commun à tous les eczémas, axé sur les travaux histologiques de Civatte, la vésiculation épidermique et son aspect évolutif éven-

tuel que constitue la lichénification secondaire. En somme, l'eczéma tel qu'il se présente à la consultation externe ou dans la salle d'hospitalisation d'un service dermatologique.

Ce point mérite de retenir d'emblée notre attention : ces deux situations différentes doivent être prises en considération. Le podophyllin constitue un traitement actif, dont les premiers effets, parfois violents, peuvent être mal interprétés par un malade externe, laissé sans surveillance ; ils peuvent le dissuader de poursuivre ses consultations. Aussi bien il faudra se montrer prudent dan ce cas, si l'on ne s'est pas assuré, auparavant, de l'intelligence et de la confiance du malade.

L'indication est posée de manière plus objective pour les malades hospitalisés, dont on peut suivre quotidiennement les réactions et, au besoin, les corriger.

Nous basant sur le seul aspect clinique des lésions, nous divisons nos cas en deux groupes :

— les eczémas suintants, exsudatifs ;

— les eczémas secs ou les névrodermites.

Nos observations portent sur une vingtaine de cas assez divers ; nous n'en rapportons que les éléments les plus caractéristiques.

1°) Eczémas suintants

a) *Phase aiguë, érythémato-vésiculeuse :*

Il s'est agi, en général, de dermatite type contact, à vésiculation très étendue. Sur la partie périphérique d'une plaque suintante, nous appliquons de la podophyllotoxine à 1/5000 en solution alcoolique, sur une zone de la taille d'une paume de main. Le malade accuse, en général, une sensation de brûlure à ce niveau, qui persiste plus ou moins longtemps. Le lendemain, nous constatons la disparition de la vésiculation à ce niveau. La podophyllotoxine est alors appliquée sur une surface plus étendue, soit en solution alcoolique, soit incorporée à 1/1000 dans du cold-cream ou une pâte à l'oxyde de zinc. Au prix de sensations douloureuses, plus ou moins vives selon les sujets, l'exoserose dispa-

raît en même temps que le prurit se calme. La conduite à tenir ultérieure est essentiellement fonction du type évolutif de l'eczéma. Dans un cas particulièrement sévère, une réaction thermique assez élevée nous a contraint à abandonner momentanément la podophyllotoxine pour revenir à des topiques inertes et sédatifs.

b) *Phase subaiguë :*

Le processus inflammatoire est atténué ; on observe le stade dit « d'épiderme lisse ».

Le prurit est, en général, accusé ; l'exsudation plus modérée.

Une solution alcoolique de podophyllotoxine à 1/2000 ou 1/1000 peut être utilisée d'emblée sur une partie ou la totalité de la plaque d'eczéma, suivant son étendue. Les résultats les plus satisfaisants s'observent sur le prurit, qui diminue ou disparaît dès la première application. Selon le cas, on peut poursuivre des applications quotidiennes de podophyllotoxine à concentration identique ou une solution alcoolique de résine à 1, puis 5 pour 100. A forte concentration, on peut observer des manifestations d'*intolérance*. La plaque rougit, redevient douloureuse, sans prurit et sans exsudation. Il faut alors arrêter ou espacer les applications, utiliser des lotions calmantes ou des pansements humides. Cette réaction peut être salutaire et hâter la desquamation terminale et la guérison.

Le coaltar conserve ses indications et peut être d'un appoint utile. Il semble plus efficace sur l'infiltration dermique résiduelle.

Nous avons préféré utiliser la podophyllotoxine ou le podophyllin en solution alcoolique. L'action anti-infectieuse de l'alcool nous aide à éliminer un facteur de résistance au traitement podophyllinique. La pellicule formée par la coagulation de l'exsudat peut être un élément favorisant des processus infectieux en vase clos. Ceci nous amène à parler des eczémas infectés.

c) *Eczémas infectés :*

Nous voulons entendre, par là, les eczémas infectieux aussi bien

que les eczémas impétiginés. Le podophyllin ne doit pas être appliqué de prime-abord. Il faut, pour commencer, s'adresser à une thérapeutique anti-infectieuse locale (bains de permanganate de potassium, solution de Milian) ou, mieux, par voie parentérale; la pénicilline, ainsi utilisée, nous a donné les résultats les plus favorables. Ce n'est qu'ensuite que s'appliquera le traitement podophyllinique.

Nous avons, ainsi, essuyé plusieurs échecs pour nous être trop hâtés dans l'indication du podophyllin.

2°) Eczémas secs

Nous comprenons, sous ce terme, les eczémas nummulaires papulo-vésiculeux ,les névrodermites lichénifiées ou les lichénifications circonscrites.

Le podophyllin est appliqué tous les trois ou quatre jours (il s'agit de malades de consultation) en solution alcoolique de concentration croissante, après avoir éprouvé les réactions du patient. L'effet est remarquable sur le *prurit* et sur la zone d'extension périphérique. Les points d'excoriation disparaissent; la plaque prend un aspect uni, vernissé. Le quadrillage lichénien résiste plus longtemps pour ne disparaître qu'avec des concentrations élevées de podophyllin, provoquant une réaction inflammatoire et une desquamation.

La résine de podophylle, dans ce but, à concentration de 10 ou 20 pour 100, nous paraît avoir une action rubéfiante plus forte que la podophyllotoxine.

Le collodion est un solvant utile de la résine à 5 pour 100 ou de la podophyllotoxine à 0,5 pour 100. La pellicule ainsi formée permet au patient les soins de propreté. Elle s'écaille en deux ou trois jours, au moment d'une nouvelle application.

Dans les eczémas constitutionnels, du mode atopique, le podophyllin a constitué, parfois, entre les mains du docteur Bazex, qui a bien voulu nous confier ses observations, un traitement d'appoint très précieux; il s'est révélé être le médicament le plus efficace de ce symptôme prédominant qu'est le prurit.

Critiques et commentaires

1°) Le podophyllin ne constitue, évidemment, pas un traitement univoque de cette dermatose aussi complexe que constitue l'eczéma. Il s'adresse seulement, et ce n'est pas un mince mérite, au symptôme anatomique majeur qu'est la *spongiose*. Il a, de plus, une action incontestable sur le *prurit*, par un mécanisme aussi mystérieux que celui qui le provoque.

2°) Le *moment* où l'indication topique est indiquée est un élément qui doit être précisé avec soin dans la thérapeutique locale de l'eczéma. Ce point est particulièrement aisé à mettre en évidence pour l'usage du coaltar.

Des travaux rapportés et de nos observations personnelles, nous pouvons conclure que les indications sont très larges pour le podophyllin. Traitement symptomatique de la vésiculation, il peut et doit être appliqué dès la phase aiguë. Ses indications persistent encore à la phase subaiguë ou chronique. Ces indications sont fonction de la concentration, de la qualité du médicament employé, du véhicule utilisé.

3°) La *qualité* de la drogue entre donc en ligne de compte.

a) Nous pensons que la *podophyllotoxine* est indiquée à la phase aiguë, suintante, « intolérante » de l'eczéma.

Cet élément actif, à l'état pur, agit spécifiquement sur la vésiculation.

Il se prête à un *dosage* précis, alors que la résine a une teneur variable en corps actifs, selon les échantillons.

L'intolérance au médicament est rarissime (Vilanova et nous-même).

b) A la phase subaiguë ou chronique, nous préférons le podophyllin d'emblée ou après essais de podophyllotoxine. Du fait des impuretés qu'il contient, son action rubéfiante est plus accusée. Cet effet, nuisible à la période inflammatoire, peut être utilisé dans les eczémas lichénifiés.

4) La *concentration* du médicament constitue un nouvel élément.

a) Pour la podophyllotoxine, nous utilisons les doses croissantes de 1/5000, 1/1000, 1/500. Il semble inutile d'augmenter cette dernière concentration.

b) Pour le podophyllin, il est bon de ne pas dépasser la concentration de 10 pour 100. De toutes façons, il faut étudier, d'abord, la susceptibilité de la peau avec des solutions à 1/1000 ou 1/100.

5°) Le *véhicule* utilisé peut être très varié, en solution dans l'alcool à 95 ou 70 degrés, dans l'éther, dans l'acétone, le collodion, la teinture de benjoin, en suspension dans l'huile minérale. L'excipient peut encore être constitué par du cold-cream, une pâte ou une crème inerte, le glycérolé d'amidon.

6° Les *avantages* sur d'autres topiques, en particulier le coaltar, sont évidents.

La podophyllotoxine est incolore et cet avantage esthétique n'est pas négligeable pour les eczémas des parties découvertes, pour les névrodermites de la nuque. Le podophyllin ne laisse qu'un enduit brunâtre, léger et non salissant.

Par ailleurs, les phénomènes d'allergie au podophyllin et, surtout, à la podophyllotoxine, sont rarissimes. Ils ne sont pas négligeables pour le goudron de houille (12,8 pour 100 pour Vilanova). Le traitement podophyllinique peut être poursuivi aussi longtemps qu'on le désire. En cas de crainte, on peut rechercher la réaction vésiculeuse d'intolérance par épidermo-réaction.

7°) Ses *inconvénients*, nous l'avons vu, tiennent essentiellement dans sa puissance. L'utilisation de concentrations faibles et progressivement croissantes permettent de les éliminer. L'irritation, si elle a lieu, peut être calmée par des pansements humides, des applications de cold-cream frais, de glycérolé d'amidon.

Reste le danger oculaire. L'éviter est affaire de précautions à indiquer au patient. L'utilisation de véhicules volatils tels que

l'éther, l'alcool, le collodion peut le réduire à néant. De toutes façons, cette thérapeutique doit toujours rester entre les mains du praticien.

8°) L'*eczéma infecté* est une contre-indication momentanée du podophyllin, que l'infection en soit à l'origine ou qu'elle en soit la conséquence. La drogue ne s'adresse qu'à l'élément anatomique et non à sa cause ou son effet.

9°) Les *résultats*, nous l'avons vu, sont satisfaisants sur l'exsudation et le prurit. Cet effet anti-prurigineux est particulièrement heureux sur les lichénifications circonscrites où le prurit constitue la cause, en majeure partie, des manifestations cutanées.

De ces divers éléments, nous pouvons conclure que le podophyllin brut ou la podophyllotoxine représentent un traitement du plus grand intérêt dans l'eczéma. Les règles de prudence que nous avons précisées ne sont qu'une preuve de l'efficacité du médicament.

CHAPITRE IX

INDICATIONS DIVERSES DU PODOPHYLLIN

Nous ne pouvons terminer l'étude des applications dermatologiques du podophyllin sans envisager, brièvement, quelques-unes de ses indications accessoires, au moins pour le moment.

Quelques auteurs ont cherché, empiriquement, à utiliser certaines des qualités du podophyllin dans des cas dont on réalise encore mal les liens qui peuvent les unir. Il se peut que des observations plus nombreuses permettent de découvrir des utilisations encore insoupçonnées pour cette drogue, déjà fertile en résultats heureux.

Nous présenterons une observation de J. Garb sur l'*amyloïdose cutanée*.

Nous envisagerons l'action *antimycosique* du podophyllin, avec une mention spéciale pour les *teignes*.

Du fait du rapprochement de la constitution chimique du podophyllin, ou plutôt de son origine végétale proche de celle des anthraquinones, Michel a voulu voir, dans le podophyllin, un traitement d'appoint du *psoriasis*, en concurrence avec la chrysarobine.

Son action rubéfiante, en outre, peut être mise à profit dans la *pelade*.

La similitude des effets cytologiques de la colchicine et du podophyllin peut, enfin, faire envisager son effet dans la *goutte*.

1°) AMYLOIDOSE CUTANEE

Du fait de la rareté de cette dermatose, les observations de l'effet, sur elle, du podophyllin, ne peuvent qu'être exceptionnelles. Nous trouvons, cependant, dans la litérature américaine, une observation typique rapportée par J. Garb.

Cet auteur présenta d'abord, en 1950 [62], les premiers résultats obtenus sur un cas d'amyloïdose cutanée locale et primitive par la résine de podophylle.

Cette amyloïdose se présentait sous le type lichénoïde habituel. Elle s'étendait sur les deux jambes et prédominait sur le membre inférieur droit; le prurit était sévère. Une biopsie, pratiquée sur un élément, avait révélé la réaction métachromatique spécifique au violet de méthyle; des dépôts rouge brillant de substance amyloïde étaient isolés dans les papilles dermiques.

Des topiques variés, l'exposition aux rayons X, n'amenèrent aucune modification notable. L'affection évoluait depuis vingt ans.

L'application d'un onguent à 2,5 pour 100 de podophyllin, maintenu en place par un pansement pendant vingt-quatre heures, puis une dizaine d'applications à concentrations plus faibles, selon la même technique, amenèrent, en quelques mois, une disparition progressive des papules, ne laissant, en ces endroits, que de nombreuses taches brunâtres. Cette amélioration objective avait été précédée, dès la première application, d'une régression, puis d'une disparition du prurit.

Quelques mois plus tard, Garb [64], reprenant cette observation, en confirme les bons résultats éloignés et cherche à élucider le mode d'action de la drogue. Il pense que le podophyllin a agi en « perturbant le métabolisme cellulaire ». Nous concevons mal, d'ailleurs, comment le médicament a pu agir en profondeur à travers une couche épaisse de kératine et une acanthose pour atteindre les dépôts amyloïdiques du derme.

Il semble, par ailleurs, que le patient se soit refusé aux contrôles histologiques et histochimiques pendant le traitement ou après guérison.

Le podophyllin, dans ce cas, semble avoir eu une action très efficace sur une lésion dermatologique singulièrement résistante aux diverses thérapeutiques connues jusqu'ici.

2°) EPIDERMO-MYCOSES

La première allusion au traitement des épidermo-mycoses par le podophyllin est due à P.-J. Michel [128]. Elle n'a, d'ailleurs, qu'une base théorique. La chrysarobine a une action antifongique certaine; elle se trouve dans l'aloès, la rhubarde, le séné, le nerprun dont on sait les propriétés purgatives et leur classification dans le groupe des anthraquinones. Nous avons vu, dans notre troisième chapitre, le rapprochement que l'on pouvait faire entre la podophyllotoxine et les anthraquinones. Autant de raisons qui militent en faveur d'une action antiparasitaire du podophyllin.

Nous avons été heureux de voir confirmer ces idées par les publications de Reiss et Doherty [144 - 145], de New-York, qui exposent les résultats obtenus par le podophyllin sur un total de cent vingt et une teignes.

Dans cette imposante statistique, le podophyllin s'est révélé être aussi efficace que les médicaments couramment utilisés dans ce cas.

La technique consistait dans l'application bi-quotidienne d'un onguent à 0,2 pour 100 de résine, en évitant le contact avec les yeux.

Une réaction inflammatoire n'était pas rare, qui impliquait l'arrêt momentané du traitement, puis sa reprise avec une seule application par jour.

La guérison était soigneusement contrôlée par des examens successifs, à une semaine d'intervalle, comportant l'examen direct, l'examen à la lumière de Wood et la culture.

Sur cent enfants ainsi examinés, trente furent guéris par le podophyllin seul, vingt-six par l'association du podophyllin à la dépilation radiothérapique. Il y eut, en outre, dix-neuf améliorations et trente échecs.

Les cas les plus nombreux concernent le *M. audouini*. Les huit cas de *M. lanosum* furent guéris par le podophyllin seul et deux cas de *T. sulfureum* et *T. cratériforme* furent guéris par l'association podophyllin et rayons X.

La réaction inflammatoire, assez fréquente, provoquée par le podophyllin, est d'un heureux effet.

Deux éléments doivent être notés en faveur du podophyllin :

— par ce traitement, le cheveu infecté n'est plus retenu au bout de quelques jours et peut être facilement épilé à la main. Nous retrouvons encore, là, l'action élective du médicament;

— la cure par le podophyllin seul est plus rapide dans ses effets que les traitements antifongiques habituels.

En somme, sans considérer le podophyllin comme la solution idéale du traitement des teignes, il mérite, cependant, d'être retenu dans notre armement thérapeutique.

Une connaissance plus exacte du mécanisme d'action du podophyllin dans les épidermo-mycoses permettra, peut-être, dans l'avenir, un mode d'application plus satisfaisant encore dans ses résultats.

3°) PSORIASIS. — PELADE

Pour les raisons que nous venons d'exposer, on peut utiliser le podophyllin, en concurrence avec la chrysarobine, dans le traitement du psoriasis et de la pelade.

Le podophyllin a une action rubéfiante incontestable; nous l'en avons rendu responsable des fausses réactions positives des tests épidermiques; nous en avons vu les inconvénients, ou les avantages, que l'on pouvait en retirer.

Dans le psoriasis, Michel [128] eut la curiosité d'appliquer un onguent à 10 pour 100 de résine à côté de la chrysarobine. L'effet rubéfiant et exfoliant fut aussi rapide dans les deux cas; le blanchiement de la dermatose survint, en même temps, dans les zones différentes où étaient appliqués les deux médicaments.

Puersali et Boveri [141] appliquent, sur les éléments psoriasiques, une solution à 20 pour 100 dans l'alcool-glycérine.

De son côté, Garb [64] fait allusion aux heureux résultats qu'il doit au podophyllin dans le psoriasis.

Le mode d'action de la résine paraît, d'ailleurs, aussi complexe que celui de la chrysarobine. On peut lui donner, évidemment, comme le fait Zung (cité par Desaux), l'effet mito-inhibiteur qu'il applique à cette dernière; ou encore une action spécifique anti-infectieuse.

Il faut relever, par ailleurs, aussi, le danger de la chrysarobine pour la conjonctive.

***

L'action révulsive que l'on demande à la chrysarobine dans les plaques de pelade, peut être obtenue par le podophyllin. Michel [128] en indique la possibilité; le Docteur Bazex nous a rapporté qu'il obtenait, avec le podophyllin, des effets identiques à ceux de la chrysarobine.

4°) GOUTTE

Comment, enfin, ne pas tenter l'usage du podophyllin dans la goutte?

Dustin [48] tâche de rapprocher les effets cytologiques de la colchicine dans les tumeurs, « maladies morphologiques » du métabolisme nucléique, de sa mystérieuse action sur la goutte, qui en est la « maladie chimique ». Peut-être est-ce parce que cette maladie tend à disparaître que cette recherche n'a pas été poursuivie.

Pourtant, le podophyllin est dix à vingt fois moins toxique que la colchicine.

On comprend, dès lors, le désappointement de Sullivan [200], qui ne réussit pas, par le podophyllin, à calmer les douleurs d'un goutteux.

CONCLUSIONS

Nous avons cherché, dans ce travail, à analyser les bases de l'intérêt actuel que suscite le podophyllin dans ses applications dermatologiques.

Ces indications thérapeutiques sont de connaissance récente ; il faut les rapporter à l'essai que fit KAPLAN, en 1942, de l'application topique du podophyllin sur les végétations vénériennes. Dès lors, un nombre grandissant de publications apportent, chaque jour, leur contribution aux multiples ressources que l'on peut attendre de cette drogue.

Le podophyllin est extrait d'une plante indigène de l'Amérique du Nord, la podophylle peltée, connue, dès avant la conquête, pour ses propriétés cathartiques.

Nous avons rappelé les caractéristiques anatomiques et biologiques de la podophylle, le mode d'extraction et la constitution chimique du podophyllin. C'est à son principe actif, la podophyllotoxine, que l'on peut rapporter son action pharmacologique sur le système digestif d'une part, sur le métabolisme cellulaire de l'autre.

Les travaux récents sur le podophyllin ont, avant tout, une base histologique.

L'étude des bouleversements nucléaires, provoqués par son application épidermique, a permis de rapprocher cet effet mito-

clasique de celui de la colchicine. Cette action semble plus intense pour le podophyllin. Elle aboutit à un type de cellule caractérisé par des altérations chromosomiales postérieures à la scission nucléaire métaphasique, associées à des signes de dégénérescence cytoplasmique qui est la « cellule du podophyllin ».

Sur ces bases histologiques, après avoir étudié les incidents professionnels ou thérapeutiques provoqués par le podophillin, discuté de son pouvoir allergisant qui nous a paru négligeable, nous pouvions en justifier les applications thérapeutiques.

Ces indications concernent, avant tout, les tumeurs bénignes épithélio-conjonctives. Le podophyllin constitue, en ce moment, le traitement spécifique des végétations vénériennes. Son efficacité est moins certaine sur les divers types de verrues cornées, du fait de la barrière de kératine qui s'oppose à la pénétration de la drogue.

L'action du podophyllin sur les tumeurs malignes était basée sur la similitude de ses effets et ceux de la colchicine.

Les essais sur les cancers cutanés se montrèrent, en somme, assez décevants; l'action du médicament, en application externe, ne pouvait être assez profonde pour prévenir les récidives.

Par contre, les recherches expérimentales sur l'action carcinologique du podophyllin devaient prendre une ampleur considérable; elles devaient permettre d'isoler de la drogue les corps les plus efficaces connus jusqu'ici dans la chimiothérapie du cancer de l'animal. Ces travaux doivent se poursuivre avant d'en envisager l'application à la thérapeutique humaine.

Là ne s'arrêtent pas les ressources thérapeutiques du podophyllin. Les études histologiques permirent d'en observer l' « effet desséchant » épidermique, opposé à la spongiose et à la vésiculation de l'eczéma. Cette découverte ouvrait la voie au traitement symptomatique de l'eczéma par le podophyllin. Ici, la drogue doit être maniée avec une prudence justifiée par sa grande efficacité. Nous avons essayé de précipiter les modalités de son application.

Nous avons, enfin, passé en revue quelques indications plus exceptionnelles du podophyllin. Son pouvoir anti-mycosique est, peut-être, amené à prendre un certain développement.

Nous pouvons donc justifier la place importante qu'a acquise, aujourd'hui, le podophyllin dans notre armement thérapeutique dermatologique. Nous pouvons espérer le voir prendre, dans un proche avenir, une situation de premier plan dans la chimiothérapie du cancer.

Vu :
Le Président de la Thèse,
NANTA.

Vu :
Le Doyen,
LEFEBVRE.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 6 Décembre 1951.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(Les abréviations utilisées sont celles qui sont adoptées par l'*Index Medicus*.)

1. — Amoroso (E.-C.). — *Nature*, 1935, 135, p. 266.

2. — Anderson (C.-R.). — Treatment of Condyloma Acuminatum with Resin of Podophyllum. — *Archives of Dermatology and Syphilology*. 1946, 54, p. 66.

3. — Andrews (G.-C.). — *In discussion* : Sullivan (M.) et King (L.-S.) [172]. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1947, 56, p. 47

3. — — — Possible Prevention of Cancer in Chronic Radiodermatitis by Medical Means. — *The Conneticut State Medical Journal*, 1949, 13, pp. 105-108.

5. — Auken (G.). — Treatment of Plantar Warts. — *Acta Dermato-venereologica*. 1951, 31, pp. 79-82.

6. — Ayala (L.). — *Annali italiani di Dermatologia e sifilografia*. 1947, n° 4, p. 335.

7. — Ayres (S.). Jr. — *In discussion* : Sullivan (M.) [166]. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1949, 60, p. 13.

8. — Barefoot (S.-W.). — Resin of Podophyllum in Treatment of Moluscum Contagiosum. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1951, 63, pp. 256-259.

9. — Bass (A.-D.) et Probert (C.). — Response of a Transplantable Lymphosarcoma to Colchicine. — *Cancer Research*. 1950, 10, pp. 420-422.

10. — Bazex (A.). — *Com. Soc. Méd. Trav. Région Toulousaine*, 24 Juin 1951

11. — Belkin (M.). — Effect of Podophyllin on Transplanted Mouse Tumors. — *Federation Proceedings.* 1947, **6**, p. 308.

12. — — — *Id.* — *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 1948, **93**, pp. 18-25.

13. — Bentley (R.). — *Pharmaceutical Journal.* 1860, **3**, p. 462.

14. — Berenblum (I.). — Effect of Podophyllotoxin on Skin of Mouse, with Reference to Carcinogenic, Cocarcinogenic, and and Anti-carcinogenic Action. — *Journal of the National Cancer Institute.* 1951, **11**, pp. 839-842.

15. — Bermardi (R.). — *Revista Med. Ciensia afines.* 1946, **8**, p. 370.

16. — Borsche (W.) et Nieman (J.). — Ueber Podophyllin. — *Bericht der Deutschen Chem. Gesellschaft.* 1932, **65**, pp. 1633-1634.

17. — Bourg (P.) et Dustin (J.). — Le traitement des papillomes vulvaires par l'application locale de colchicine. — *Presse Médicale,* 1945, **53**, p. 578.

18. — Brues (A.-M.) et Cohen (A.). — Effects of Colchicine and Related Substances on Cell Division. — *Biochemical Journal.* 1936, **30**, pp. 1363-1368.

19. — — — et Jackson (E.-B.). — Nuclear Abnormalities from Inhibition of Mitosis by Colchicine and other Substances. — *The American Journal of Cancer.* 1937, **30**, pp. 504-511.

20. — — — Marble (B.-B.) et Jackson (E.-I.). — Effects of Colchicine and Radiation on Growth of Normal Tissues and Tumors. — *Am. J. Cancer.* 1940, **38**, pp. 159-168.

21. — Buccellato. — *Ann. ital. Dermat. e Sif.* 1947, n° 1, p. 539,

22. — Chatain (M.-L.). — Un nouveau traitement de végétations vénériennes : le Podophyllin. — *Thèse Doctorat en Médecine.* Lyon, 1946.

23. — Chiari (M.). — La podofillina causa di disturbi oculari. — *Clin. Ocul.* 1910, **110**, p. 347.

24. — — — Podophyllinvergiftung. — *Zentralbl. für Biochem. Biophysik.* 1911-1912, **12**, p. 557.
Biophysik. 1911-1912, **12**, p. 557.

25. — Chodkowski (K.). — Protoplasma. 1937, **28**, p. 597.

26. — Clearkin (P.-A.). — *Journal of Pathology and Bacteriology.* 1937, **44**, p. 469.

27. — Coca (A.-F.), Walzer (M.) et Thommen (A.-A.). — *Asthma and Hay Fever in Theory and Practice.* Springfeld, C. C. Thomas. 1931.

28. — Cohen (E.-L.). — The Treatment of Penile Warts (Condylomata acuminata) with Podophyllin. — *The Practionner.* 1946, **156**, p. 133.

29. — Collet (M.) et Vellut. — Essais de traitement des végétations vénériennes du chien et de la chienne (sarcome de Sticker) par le podophyllin (Comm. Soc. F. de Derm. et de Syphil.). — *Journal de Médecine de Lyon,* 20 août 1950, n° 735, p. 709.

30. — Conejo-Mir. — El tratamiento de los papilomas venereos y algunas dermatosis con podofilino. — *Actas Dermosifilio graficas.* 1948, **40**, pp. 285-291.

31. — Contreras (F.). — Algunas observaciones sôbre la accion terapeutica del podofilino. — *Actas Dermosif.* 1949, **40**, pp. 700-703.

32. — Cordero (A.). — *Revista Argentina de Dermatosifiliologia.* 1946, **30**, p. 101.

33. — — — *Id.* 1947, **31**, p. 595.

34. — Cornman (I.). — Inhibition of *Arbacia* Egg Cleavage by Podophyllotoxin and Related Substances. — *Biol. Bull.* 1947, **93**, p. 192.

35. — — — The Effects of Podophyllin on the Maturation and Cleavage of the Starfish Egg. — *Biol. Bull.* 1947, **93**, p. 214.

36. — — — Id. *Acta Unio Internationalis contra Cancrum.* 1949, **6**, pp. 606-608.

37. — Craig (G.-E.), *in discussion* : Roberts (D.-P.) et Zeigmann (I.). — Granuloma Fongoïdes. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1951, **63**, p. 633.

38. — Culp (O.-S.) et Kaplan (I.-W.). — Condylomata Acuminata : Two Hundred Cases Treated with Podophyllin. — *Annals of Surgery.* 1944, **120**, pp. 251-256.

39. — — — Magid (M.-A.) et Kaplan (I.-W.). — Podophyllin Treatment of Condylomata acuminata. — *Journal of Urology.* 1944, **51**, p. 655.

40. — Decrop. — *Actas Dermo-Sif.* 1948, **39**, p. 585.

41. — Dexter (H.-T.) et Rockwell (E.-M.). — Simultaneous Condylomata acuminata and Condylomata lata. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1951, **64**, pp. 205-207.

42. — Diaz-Jimenez (C.). — *El asma y otras enfermedades alergicas.* Espana, Madrid 1932.

43. — Dixon (W.-E.) et Malden (W.). — *Journal of Physiology.* 1908, **37**, p. 50.

44. — Domicini (A.). — *Thérapeutique Médicale.* Paris, Masson 1932.

45. — Dragoiu (J.) et Crisan (C.). — Contribution à l'étude de l'action de la Colchicine sur les racines des végétaux (*Allium cepa* et *Phaseolus vulgaris*). — *Bull. Ac. de Méd. de Roumanie*. 1939, **7-8**, pp. 326-338.

46. — Dunstan (R.) et Henry (T.-A.). — Chemical investigation of Constituents of Indian and American Podophyllum (Podophyllum emodi and Podophyllum peltatum). — *J. Chem. Soc. Trans.* 1898, **72**, pp. 209-226.

74. — Dustin (A.-P.). — *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*. 1925, **93**, p. 1535.

48. — — Contribution à l'étude de l'action des poisons caryoclasiques sur les tumeurs animales : action de la colchicine sur le sarcome greffé, type Crocker, de la souris. — *Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique*. 1934, **14**, pp. 487-502.

49. — — *Le Cancer*. Bruxelles. 1935, **11**, p. 25.

50. — — Nouvelles applications des poisons caryoclasiques à la pathologie expérimentale, à l'endocrinologie et à la cancérologie. — *Le Sang*. 1938, **12**, pp. 677-697.

51. — — Havas (L.) et Lits (F.-J.). — *Compte rendu Assoc. des Anat.* Marseille, 1937.

52. — Dustin (P.). — Some new aspects of Mitotic poisoning. — *Nature*. 1947, **159**, pp. 794-797.

53. — Duthié (D.-A.) et Mac Callum (D.-I.). — Treatment of Plantar warts with Elastoplast and Podophyllin. — *British Medical Journal*. 151, n° 4725, pp. 216-218.

54. — Dymock. — *Pharmac. Journal*. 16 janv. 1889, p. 585.

55. — Emanuel (S.) et Varning (T.). — *Acta Dermat. venereol.* 1948, **28**, p. 488.

56. — Finkle (T.) et Frishwasser (E.). — *Journal of Investigative Dermatology*, 1947, **8**, p. 199.

57. — Flagg (W.) et Powell (P.). — *Urologic and Cutaneous Review*. 1947, **51**, p. 216.

58. — Fletcher Hall (A.). — Treatment of Senile Keratoses with Podophyllin. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1950, **62**, pp. 362-370.

59. — Frank (S.) et Cohen (W.). — *Arch. Dermat. & Syph.* 1947, **56**, p. 109.

60. — Gans (O.). — Histologie der Hautkrankheiten. Berlin, Julius Springer. 1928, vol. 2, pp. 112-121

61. — Garb (J.). — Superficial Epitheliomas, Treated with Podophyllin. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1949, **60**, pp. 806-807.

62. — — — Amyloïdosis Cutis Treated with Resin of Podophyllum. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1950, **61**, p. 520.

63. — — — Neurodermatitis Treated with Resin of Podophyllum. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1950, **61**, p. 690.

64. — — — Amyloïdosis Cutis Lichenoid Type, Treated Successfully with Resin of Podophyllum. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1950, **62**, pp. 698-702.

65. — — — Lichen Simplex Chronicus (Vidal). Treated Successfully with Podophyllin. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1951, **63**, pp. 740-746.

66. — *In discussion* : Wolf (C.) [197]. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1951, **64**, p. 245.

67. — Garnier (G.). — Le traitement des végétations vénériennes par les topiques. — *Paris Médical.* 1947, **37**, p. 50.

68. — Gavaudan (P.) et Gavaudan (N.). — Modifications numériques et morphologiques des chromosomes, induites chez les végétaux par l'action de la colchicine. — *Compt. rend. Soc. Biol.* 1937, **126**, pp. 985-988.

69. — — — — Mécanisme d'action de la colchicine sur la caryocinèse des végétaux. — *Compt. rend. Soc. Biol.* 1938, **128**, pp. 714-716.

70. — — — — et Pomriaskinsky-Kobozieff (N.). — Sur l'influence de la colchicine sur la caryocinèse dans les méristèmes radiculaires de l'*Allium cepa*. — *Compt. rend. Soc. Biol.* 1937, **125**, p. 705.

71. — Gersh (J.). — *Urol. & Cutan. Rev.* 1945, **49**, p. 432.

72. — Goldsmith (E.-D.) et Black (H.-M.). — The Effect of Podophyllin on Regeneration in *Planaria*. — *Anatomical Record.* 1948, **101**, p. 708.

73. — Gombert. — *L'Hôpital.* 1947, **35**, p. 169.

74. — Greenspan (E.-M.) et Leiter (J.). — Toxicity and Hematologic Changes produced by Alpha-peltatin, Bêta-peltatin and Podophyllotoxin. — *Cancer Research.* 1949, **9**, p. 626.

75. — — — — et Shear (M.-J.). — Action of Peltatins on Lymphomas and other Tumors in Mice. — *Cancer Research.* 1949, **9**, pp. 597-598.

76. — — — — — Effect of Alpha-peltatin, Bêta-peltatin and Podophyllotoxin on Lymphomas and other Transplanted Tumors. — *J. Nat. Cancer Inst.* 1950, **10**, pp. 1295-1333.

77. — Guyer (M.-F.) et Glaus (P.-E.). — Irradiations of Cancer following injection of Colchicine. — *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* 1939, **42**, p. 565.

78. — Haber (H.). — Podophyllin Treatment of Genital Warts. — *British Journal of Venereal Diseases.* Juin 1945.

79. — Hartwell (J.-L.). — Alpha-peltatin, a New Compound Isolated from Podophyllum Peltatum. — *Journal of the American Chemistry Society.* 1947, **69**, p. 2918.

80. — — et Detty (W.-E.). — Bêta-peltatin, a New Component of Podophyllin. — *J. Am. Chem. Soc.* 1948, **70**, p. 2833.

81. — — — Isolation, Properties and Chemistry of Alpha and Bêta-peltatin. — *Cancer Research.* 1949, **9**, p. 597.

82. — — et Shear (M.-J.). — Chemotherapy of Cancer : Classes of Compound under Investigation and Active Components of Podophyllin. — *Cancer Research.* 1947, **7**, pp. 716-717.

83. — Havas (L.). — *Bulletin de l'Association française pour l'étude du Cancer.* 1937, **26**, p. 635.

84. — Heilbrunn. — Protoplasmic Viscosity Changes during Mitosis. — *Journ. exp. Zool.* 1921, **36**.

85. — Horsche (W.) et Niemann (J.). — *Ann.* 1932, **499**, p. 59.

86. — Hutchinson (J.). — Severe Ulceration of the Corneae caused by the Dust Given off by Podophyllin Root whilst Being Ground. — *Medical Times and Gazette.* 1872, **2**, p. 516.

87. — Ivy (A.-C.), De Hoog (H.) et Gutmann (M.). — The Effects of Aloes and Podophyllum (Resin) (Carter's Little Liver Pills), on the Output of Bilirubin and Cholic Acid in Canin Duodenal Drainage Fluid. — *Quarterly Bulletin Northwestern University Medical School.* 1945, **19**, pp. 102-104.

88. — Jensen (T.). — *Acta Dermat. Venereol.* 1950, **30**, p. 303.

89. — Kaalund-Jorgensen (O.). — *Acta Dermat. Venereol.* 1950, **30**, p. 303.

90. — Kaplan (I.-W.). — Condylomata acuminata. — *New-Orléans Medical and Surgical Journal.* 1942, **94**, pp. 388-390.

91. — Karnofsky (D.-A.), Parisette (L.-M.) et Patterson (P.-A.). — The effects of Various Agents on the Growth of Sarcoma 180 on the the Chorio-allantoic Membrane of the Chick Embryo. — *Cancer Research.* 1948, **8**, p. 389.

92. — KEIM (H.). — *In discussion* : SULLIVAN (M.) et KING (L.-S.). [172]. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1947, **56**, p. 46.

93. — KELLY (M.-G.), LEITER (J.), BOURKE (A.-R.) et SMITH (P.-K.). — Fate and Distributions of Podophyllotoxin in animals. — *Cancer Research.* 1951, **11**, p. 263.

94. — — — MAC CARDLE (R.-C.) et SMITH (P.-K.). — Effect of Podophyllotoxin on Hematopoietic System of Adrenalectomized Rats. — *Cancer Research.* 1951, **11**, pp. 263-264.

95. — — LIGON Jr. (E.-W.), DAVISON (C.) et SMITH (P.-K.). — A comparison of the Toxicity and Pharmacological Actions of Podophyllotoxin and Picropodophyllin. — *Cancer Research.* 1949, **9**, pp. 555-556.

96. — — MAC CARDLE (R.-C.) et SMITH (P.-K.). — Effects of Podophyllotoxin and Picropodophyllin on Blood Cells and other Tissus of Rats and Mice. — *Cancer Research.* 1949, **9**, p. 599.

97. — KERN (A.-B.) et FANGER (H.). — Podophyllin in the Treatment of Cutaneous Carcinoma. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1950, **62**, pp. 526-532.

98. — KING (L.-S.). — Effects of Podophyllin on Mouse Skin. I. - Histologic Sequence after a single dose. — *J. Nat. Cancer Inst.* 1948, **8**, pp. 215-225.

99. — — *Id.* II. - Consideration of some functional aspects. — *J. Nat. Cancer Inst.* 1949, **10**, pp. 131-146.

100. — — *Id.* III. - A Study of epidermal fibrils. — *J. Nat. Cancer Inst.* 1949, **10**, pp. 689-710.

101. — — et SULLIVAN (M.). — The Similarity of Podophyllin and Colchicine Effects and the Use of these Drugs in the Treatment of Condylomata Acuminata. — *Science.* 1946, **104**, pp. 244-245.

102. — — — Effects of Podophyllin and of Colchicine on Normal Skin, on Condylomata Acuminata and on Verruca Vulgaris (Pathologic Observations). — *Archives of Pathology.* 1947, **43**, pp. 374-386.

103. — KUERSTEN (R.). — Ueber die Betandtheile von Rhizoma Podophylli. — *Arch. der Pharm.* 1891, **229**, p. 220.

104. — KURTIN (A.) et YONTEFF (R.). — Podophyllum Therapy for Planter Warts. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1948, **57**, pp. 395-397.

105. — Leiter (J.), Downing (V.), Hartwell (J.-L.) et Shear (M.-J.). - Action of Substances extracted from Podophyllin on Sarcoma 37 in Mice. — *Cancer Research.* 1949, **9**, p. 597.

106. — — — — — Damage induced in Sarcoma 37 with Podophyllin, Podophyllotoxin, Alpha-peltatin, Bêta-peltatin and Quercetin. — *J. Nation. Cancer Inst.* 1950, **10**, pp. 1273-1294.

107. — — et Hartwell (J.-L.). — Action on Sarcoma 37 of Compounds related to Podophyllotoxin and to Alpha and Bêta-peltatin. — *Cancer Research.* 1949, **9**, pp. 625-626.

108. — Lenègre et Soulier. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris.* 23 Novembre 1942

109. — Levan (A.) et Ostergren (G.). — The Mecanism of c-mitotic Action. Observations on the Naphtalene Series. — *Hereditas.* 1943, **29**, pp. 381-443.

110. — Lipschutz (B.). — *Archiv. für Dermatologie und Syphilis.* 1922, **148**, p. 200

111. — Lits (F.-J.). — Contribution à l'étude des réactions cellulaires provoquées par la colchicine. — *Compt. Rend. Soc. Biol.* 1934, **115**, pp. 1421-1423.

112. — — Recherches sur les réactions et lésions cellulaires provoquées par la colchicine. — *Archives Internationales de Médecine Expérimentale.* 1936, **11**, p. 811.

113. — — Kirschbaum (A.) et Strong (L.-C.). — Action of Colchicine on Transplanted Malignant Neoplasm in Mice of C 3 H Stain — *Am. J. Cancer.* 1938, **34**, pp. 196-213.

114. — Ludford (R.-J.). — The Action of Toxic Substances upon the Division of Normal and Malignant Cells *in Vitro* and *in Vivo*. — *Archiv. für experimentelle Zellforschung.* 1936, **18**, pp. 411-441.

115. — — Colchicine in the Experimental Chemotherapy of Cancer. — *J. Nat. Cancer Inst.* 1945, **6**, pp. 89-101.

116. — Mac Cardle (R.-C.). — Changes in Mitosis in Sarcoma Cells of Mice Treated with Podophyllin and with Colchicine Derivatives. — *Cancer Research.* 1949, **9**, 555.

117. — — et Downing (V.). - Histologic criteria for evaluating Capacity of Cheminal Agents to produce Damage rapidly in Sarcoma 37. — *Cancer Research.* 1947, **7**, p. 717.

118. — — et Perrault (A.). — Degeneration of cerebellar Purkinje Cells in Tumor-bearing animals after sub cutaneous injection of Podophyllin. — *Acta de l'Union Inter. contre le Cancer,* 1949, **6**, pp. 539-541.

119. — Mac Carthy (C.-L.). — *In discussion* : Sullivan (M.) et King (L.-S.) [172]. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1947, 56, p. 46.

120. — Mac Gregor (J.-V.). — Treatment of Soft Warts with Podophyllin. — *Bristish Medical Journal.* 1945, 1, p. 593.

121. — Mac Kee (G.-M.), Sulzberger (M.-B.), Hermann (F.) et Baer (R.-L.). — Histologic Studies on Percutaneous Penetration with Special Reference to the Effect of Vehicles. — *J. Invest. Dermat.* 1945, 6, p. 43.

122. — Mallet (L.) et Le Camus (H.). — Poisons caryoclasiques et radiothérapie dans le traitement du cancer. — *Presse Méd.* 1944, 52, p. 230.

123. — Mangenot (G.). — Substances mitoclasiques et cellules végétales. Etat actuel de la question d'après les travaux publiés jusqu'à la fin de 1940. — *Rev. Cytol. et Cyto-physiol. végét.* 1941, 5, pp. 169-264.

124. — — — Recherches sur l'action des Substances mitoclasiques. — I. - Action de la colchicine sur les racines d'*Allium cepa*. — *Actual. Scientif. et Industr.*, 1942, n° 915.

125. — Marks (M.-M.). — Condylomata Acuminata. — *Journal of Missouri State Medical Association.* 1947, 44, p. 749.

126. — Mascré (M.) et Deysson (G.). — Les Poisons mitotiques. — *Biologie Médicale.* 1951, XL, pp. 323-377

127. — Melanoff (I.-S.) et Schaeffer (H.-J.). — Study of Resins of Podophyllum peltatum L. — *American Journal Pharmacy.* 1927, 99, pp. 323-330.

128. — Michel (P.-J.). — Le traitement des Papillomes vénériens par la résine de Podophyllin. — *Journal de Médecine de Lyon.* 1946, 27, pp. 567-570.

129. — Morrow. — « Drugs Eruptions ». — *Selected Monographs on Dermatology.* 1893, p. 521.

130. — New (W.) et Marsh (W.). — *United State Naval Medical Bulletin.* Washington. 1948, 48, p. 831.

131. — Northen (H.-T.). — Alteration in the Structural Viscosity of Protoplasm by Colchicine and their Relationship to C. Mitosis and C. Tumor Formation. — *Amer. J. Bot.* 1950, 37, pp. 705-711.

132. — O'Donovan (W.-J.). — Dermatitis Due to Podophyllum Resin. — *British Journal of Dermatology.* 1935, 47, pp. 13-21.

133. — Ormsbee (R.-A.) et Cornman (I.). — Effects of Podophyllin on Tumor Cells *in Vitro*. — *Cancer Research*. 1947, **7**, p. 717.

134. — — — The Place of Tissue Culture in a Cancer Chemotherapy screening Program. — *Cancer Research*. 1948, **8**, pp. 384-385.

135. — — — et Berger (R.). — Effects of Podophyllin on Tumor Cells in Tissue Culture. — *Proced. Soc. Experim. Biol. et Med.* 1947, **66**, pp. 586-590.

136. — Peyron (A.), Lafay (B.) et Kobozieff (N.). — Sur la régression de la tumeur de Shope du lapin sous l'action de la colchicine. — *Bull. Assoc. Franç. étude Cancer*. 1936, **25**, pp. 874-875.

137. — — Poumeau-Delille (G.) et Lafay (B.). — *Compt. Rend. Soc. Biol.* 1937, **126**, p. 685.

138. — Pierard (J.). — *Archives Belges de Dermatologie et de Syphiligraphie*. 1947, p. 481.

139. — — et Legros. — *Le Scalpel*. 1945, n° 9, p. 156.

140. — Podwyssotzki (V.). — Pharmakologische Studien über Podophyllum Peltatum. — *Archiv. für Experimentelle Pathologie Und Pharmakologie*. 1881, **13**, pp. 29-52.

141. — Puersali (A.) et Boveri (R.). — *Minerva Medica*. 1947, n° 7, p. 192.

142. — Regaud (C.) et Lacassagne (A.). — La caryocinèse est un moment de moindre résistance de la cellule aux radiations. — *Compt. Rend. Soc. Biol.* 1925, **42**, p. 123.

143. — Reich (W.-J.), Nechtow (M.-J.) et Rubenstein (M.-W.). — Podophyllin treatment of Soft Papillomas of female Urethra. — *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1947, **53**, pp. 658-662.

144. — Reiss (F.) et Doherty (D.-D.). — Fungous Infections of the Skin ans Scalp : A New approach to their treatment. — *New York State Journal of Medicine*. 1949, **49**, pp. 1939-1943.

145. — — — Podophyllum Resin in Treatment of Tinea Capitis. — *Journal of American Medical Association*. 1951, **147**, pp. 225-226.

146. — Rizzi (V.). — *Dermosifilografo*. 1947, n^{os} 1-2, p. 26

147. — Ronchèse (F.). — *Rhode Island Medical Journal*. 1947, **30**, p. 103

148. — — *Urologic and Cut. Review*. 1949, **53**, p. 415.

149. — Rosner (R.-S.). — Corneal Insult. from Podophyllin. — *American Journal of Ophtalmology*. 1946, **29**, p. 1448.

150. — Rudloff. — *J. Am. de Derm. et Syph.* 1948, n° 1, p. 23.

151. — Schairer (E.). — Influence de la colchicine sur le cancer ascitique de la souris. — *Zeitschrift für Krebsforschung*. 1940, **50**, pp. 143-151.

152. — Seed (L.), Slaughter (D.-P.) et Limarzi (L.-R.)) — Effect of Colchicine on Human Carcinoma. — *Surgery*. 1940, **7**, p. 696.

153. — Semple (J.-E.). — Papillomata of Bladder treated with Podophyllin. — *Brit. M. J.* 26 Juin 1948, pp. 1235-1237.

154. — Serra (A.). — Studi sul virus della verruca, del papilloma, del condiloma acuminato (etiologia, patogenesi, filtrabilita). — *Giornale italiano di malattie ven.* 1924, **65**, p. 1808.

155. — Simons. — *Nederlandsch Tijdschtift voor Geneeskunde*. 1947, 91, p. 2621.

156. — — *Dermatologica*. 1948. **96**, p. 36.

157. — Sims (F.-C.) et Pensky (N.). — Effects of Podophyllum on Basal-cell Epitheliomas. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1951, **64**, pp. 142-148.

158. — Smith (D.-S.). — *In discussion* : Sullivan (M.) et King (L.-S.) [172]. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1947, **56**, p. 48.

159. — Smith (L.-M.) et Garrett (H.-D.). — Resin of Podophyllum in Treatment of Cancerous and Precancerous Conditions of Skin : Effect on Basal Cell Epithelioma and Seborrheic, Senile and Radiation Keratoses. — *Arch. Dermat. et Syph.* 1950, **61**, pp. 946-956.

160. — — — Multiple Superficial Epitheliomatosis with Special Reference to Treatment with Podophyllin. — *Southern Medical Journal*. 1950, **43**, pp. 493-497.

161. — Spath (E.), Wesseley (F.) et Nadler (E.). — Zur Konstitution des podophyllotoxins und Pikropodophyllins. — *Berichte d. Deutsch. Chem. Gesellsch.* 1932, **65**, pp. 1773-1777.

162. — — — — *Id.* 1933, **66**, pp. 125-130.

163. — Spyridon Œconomos. — Le Traitement des Papillomes de la Vessie par les instillations vésicales en suspension huileuse de podophylline. — *Comm. Cent. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 22 oct. 1949. - *Presse Méd.* 1949, p. 1145.

164. — Stocks (C.-C.), Sugiura (K.), Rhoads (C.-P.), — Effects of Metabolic Products of Fungi on the Viability and Growth of Carcinoma, Sarcoma and Melanoma in Mice. — *Cancer Research.* 1948, **8**, p. 384.

165. — Sullivan (B.-J.) et Wechsler (H.-I.). — The Cytological Effects of Podophyllin. — *Science.* 1947, **105**, p. 433.

166. — Sullivan (M.). — Podophyllotoxin. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1949, **60**, pp. 1-12.

167. — — — Treatment of Cutaneous Carcinoma with Podophyllin (Preliminary Note). — *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital.* 1949, **85**, pp. 200-203.

168. — — — et Blanchard (K.). — Podophyllotoxin : Preliminary Note. — *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1947, **81**, pp. 65-67.

169. — — — et Ellis (F.-A.). — *Arch. Dermat. & Syph.* 1939, **40**, p. 422.

170. — — — Friedman (M.) et Hearin (J.-T.). — Treatment of Condylomata Acuminata with Podophyllotoxin. — *South. M. J.* 1948, **41**, pp. 336-337.

171. — — — et King (L.-S.). — *Bulletin of the U. S. Army Medical Departement* 1946, **4**, p. 200.

172. — — — — Effects of Resin of Podophyllum on normal Skin, Condylomata acuminata and Verrucae vulgares. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1947, **56**, pp. 30-45.

173. — Sulzberger (M.-B.). — *Dermatologic Allergy.* Springfeld. C. C. Thomas. 1940.

174. — — — *In discussion* : Sullivan [166]. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1949, **60**, p. 13.

175. — Tomskey (G.-C.), Vickery (G.-W.) et Getzoff (P.-L.). — The Successfull Treatment of Granuloma Inguinale with special Reference to the use of Podophyllin. — *J. Urol.* 1942, **48**, p. 401.

176. — Touraine (A.). — Traitement des Végétations Vénériennes par la podophylline. — *Ann. Dermat. et Syph.* 14 Juin 1945, p. 193.

177. — — — Id. *Presse Méd.* 1er Septembre 1945.

178. — — — Le Podophyllin en Dermato-vénéréologie. — *Paris Méd.* 1949, **39**, p. 160.

179. — — — La podophylline en thérapeutique. — *Thérapie.* 1950, **5**, pp. 178-191.

180. — Trolle (D.). — *Nordisk Medicina.* 1946, nos 31-34, p. 1886.

181. — Van Rooyen (C.-E.) et Rhodes (A.-J.). — *Virus Diseases of Man.* — Oxford University Press. 1940, p. 133.

182. — Viehover (A.) et Mack (H.). — Biochemisty of May Apple Root (Podophyllum Peltatum). — *Journal of American Pharmacy Association.* 1938, **27**, p. 632.

183. — Vilanova (X.). — VII[e] Congr. Derm. Syph. Langue française Bruxelles - Liège. 21-23 Avril 1949. *Communicat.* p. 262.

184. — — — et Cardenal (C.). — Die Behandlung der Akutes exzudativen Dermatitis mit Podophyllin. — *Arch. Dermat. u. Syph.* 1949, **189**, pp. 231-240.

185. — — — et Pou (A.). — Efecto sobre la piel humana de las distintas fracciones de la resina de podofilino. — *Actas Dermosif.* 1949, **40**, pp. 481-492.

186. — — — — Résultats du traitement de l'eczéma par le Podophyllin. — *Ann. Dermat. et Syph.* 1950, **10**, pp. 374-384.

187. — — — — et Rubio (J.). — Accion del podofilino sobre las papilomas venereos, verrugas vulgares, verrugas planas juveniles y piel normal. — *Medicina Clinica.* 1948, **11**, pp. 383-393.

188. — Waisman (M.) et Montgomery (H.). — *Arch. Dermat. & Syph.* 1942, **45**, p. 259.

189. — Waravdekar (V.-S.) et Leiter (J.). — Effect of Peltatins on Cytochrome Oxidase Activity of Mouse Tumors and Organs. — *Cancer Research.* 1949, **9**, p. 625.

190. — — — *In Vivo* Effects of some Tumor-damaging Compounds on several Enzymatic Activities of Sarcoma 37. — *Cancer Research.* 1950, **10**, p. 247.

191. — Warren (L.-E.). — Assay of Resin of Podophyllum. — *J. A. Off. Agric. Chemists.* 1930, **13**, p. 117.

192. — Waterman (N.). — On some Chemotherapeutic Experiments with Podophyllotoxin. — *Acta Physiologica et Pharmacologica Neerlandica.* 1950, **1**, pp. 638-644.

193. — Webster (D.). — A case of Poisoning by Contact of the Powder of Resin of Podophyllin. — *Medical Record.* New-York. 1877, **12**, p. 357.

194. — Wiedman (I.). — *In discussion* : Sullivan (M.) [166]. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1949, **60**, p. 13.

195. — Winterburn (G.-A.). — *Louisville Medical News.* 1882, **13**, p. 187

196. — Wise (F.) et Satenstein (D.-L.). — Epidermodysplasia verruciformis. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1939, 40, p. 742,

197. — Wolf (C.). — Infiltrating Ulcerating Basal-Cell Epithelioma Treated with Podophyllin. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1951, 64, pp. 245-246.

198. — Wyss Chodat (F.). — A propos de Podophylline. — *Dermatologica.* 1948, 97, pp. 1-9.

199. — — — Nouvelle méthode de traitement des épithéliomas. La Podophyllinothérapie (Peltacure). — *Schweizerische medizinische Wochenschrift.* 1950, 80, pp. 647-651.

200. — Zell (L.-M.) et Sullivan (M.). — Multiple Benign Cystic Epithelioma. — *Arch. Dermat. & Syph.* 1951, 63, p. 664.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION. 9

PLAN. 13

CHAPITRE PREMIER

LA PODOPHYLLE :

Origine. 15
Description. - Anatomie. 16

CHAPITRE II

LE PODOPHYLLIN :

Préparation. - Analyse. 19
Constitution. 20

CHAPITRE III

ACTION PHARMACOLOGIQUE DU PODOPHYLLIN :

Sur le système digestif. 29
Essais de toxicité. 31
Sur le système hématopoïétique. 32
Métabolisme. 32

CHAPITRE IV

LES EFFETS CYTOLOGIQUES DU PODOPHYLLIN :

Historique. 35
Action cytologique comparée à celle de la colchicine. 37
Mécanisme physio-pathologique. 39
Action du Podophyllin. 41

§ 1er. — Travaux antérieurs. 41

a) Recherches expérimentales. 41
b) Etudes cliniques. 42

§ 2. — Travaux personnels. 43

Commentaires. 47
Action cytologique des divers constituants du Podophyllin. . 49

CHAPITRE V

DERMATOSES PROFESSIONNELLES ET INCIDENTS THÉRAPEUTIQUES PROVOQUÉS PAR LE PODOPHYLLIN..... 51

1. *Revue de la Littérature :*

Dermatoses professionnelles. 51

2. *Travaux cliniques antérieurs :*

Epidermo-réactions. 54

3. *Contribution personnelle.* 55

4. *Commentaires :*

a) Des résultats des épidermo-réactions. 57

b) Des observations de dermatoses professionnelles. . 59

— Problème de l'allergie appliqué au Podophyllin. 59

— Essai d'application aux dermatoses professionnelles et aux incidents thérapeutiques du Podophyllin. 61

5. *Conclusion.* 62

CHAPITRE VI

ACTION DU PODOPHYLLIN SUR LES TUMEURS BÉNIGNES..... 65

1. *Végétations vénériennes :*

Travaux antérieurs. 67

Commentaires. — Observations personnelles. 70

2. *Verrues vulgaires.* 74

3. *Molluscum contagiosum. — Granulome inguinal. — Pseudo-botryomycome.* 80

CHAPITRE VII

ACTION DU PODOPHYLLIN SUR LES TUMEURS MALIGNES :

Historique. — Relation avec les travaux sur la colchicine. . 83

1. Action de la colchicine. 84

Travaux expérimentaux. 84

Application à la thérapeutique humaine. 86

Association de la colchicine et des radiations. . 87

2. Action du Podophyllin :

Travaux expérimentaux. 88

Application clinique :

a) Sur les cancers. 92

b) Sur les états pré-cancéreux. 97

Conclusion. 99

CHAPITRE VIII

Action du Podophyllin dans l'Eczéma. 101
Bases théoriques. — Applications cliniques. 103
Observations personnelles. 105
— Eczémas suintants. 106
— Eczémas secs. 108
Critiques et commentaires. 109

CHAPITRE IX

Indications diverses du Podophyllin. 113
Amyloïdose cutanée. 114
Epidermo-mycoses. 115
Psoriasis. — Pelade. 116
Goutte. 117

Conclusions. 119
Bibliographie. 123